

# 中國醫藥大學

碩士論文

編號：IEH-2171

氣喘患者使用類固醇藥物之白內障風險

The Risk of Cataract Induced by Corticosteroids in  
Patients with for Asthma

所別：環境醫學研究所

指導教授：宋鴻樟

學生：林芳仔 Fang-yu Lin

學號：9865871

中華民國 九十九 年 七 月

## 誌謝

時光匆匆，轉眼間一年就這樣流逝了！猶記得決定選擇中國醫大—這個熟悉處繼續留守的情景，歡喜又有些許惆悵的心情。大四的那年，抱持著忐忑不安的心情填寫研究所課程的上修單，戰戰兢兢的面對迎面而來的挑戰，同時又得應付大學的課業，經過半學期的洗禮才逐步漸至佳境。一開始我選擇的課程拘泥於選課的框架，不太願意接觸自己不熟悉的領域，在宋老師的導引下，修了一系列分子生物和數學模式的課程。雖然這些課程對碩士論文的完成無直接助益，在不同領域與議題中滿足我一部份好奇心外，更增加看待事物的角度。

在短時間內能完成這份論文，實在要感謝許多人的大力襄助。非常感謝宋老師的包容，不厭其煩的細心指導我，以及培君學姐、鈴雅學姐統計的加持，感謝家人、研究室夥伴和一路陪我同甘共苦的摯友們給予生活與精神上的支持，讓許多事由不可能變可能，讓我有餘力趁著完成碩士學業之際造訪史懷哲當年走過的足跡。這趟旅途讓我對公共衛生有著更深刻的體悟，為自己心中的蘭巴倫而大步向前。

## 中文摘要

氣喘是盛行的高慢性呼吸道疾病，需長期賴以藥物控制以改善症狀，氣喘治療仍以抑制發炎為主要方針，而吸入性類固醇藥物為國際間推許氣喘治療之一線用藥。使用口服類固醇藥物已知會增加罹患白內障之風險，吸入性類固醇雖有較低程度的全身性副作用，然而在使用頻率增加下，不容忽視其潛在的危害。目前尚未有針對華人進行使用吸入性類固醇氣喘藥物與白內障風險之研究，因此本研究以利用全民健康保險資料庫 100 萬人世代就醫資料，以分析 1998-2008 年間國人氣喘患者使用吸入性類固醇與白內障發生之風險。

本研究以回溯性世代研究設計進行研究。以 1997 年已納保人口為研究世代，首先分析氣喘和白內障歷年就醫趨勢。國人氣喘盛行、發生率和白內障發生率皆為下降的現象，然而白內障盛行率有逐年增加之情形。進而針對 2000-2001 年間 50 歲以上在保者，經診斷為氣喘者成為氣喘世代，而非氣喘世代的收錄為研究期間未曾診斷為氣喘者，針對兩世代之白內障發生情形進行八年追蹤。在兩世代中曾經暴露類固醇者有較高風險發生白內障，其中氣喘世代發生白內障的風險顯著為非氣喘世代之 1.36 倍（95%信賴區間: 1.30-1.45）。

再依 1998-2008 年間之氣喘新診斷患者類固醇氣喘治療使用情形，區分為類固醇暴露及無暴露世代，研究結果顯示:類固醇暴露世代

發生白內障的風險為非暴露世代之 1.27 倍 (95%信賴區間: 0.86-1.87)。其中口服類固醇的使用發生白內障風險顯著為未服用者之 1.81 倍 (95%信賴區間: 1.19-2.74)，進而計算類固醇累積暴露劑量，白內障風險隨口服類固醇累積劑量增加而增加，在高劑量使用下 (> 90 mg) 發生白內障風險為未暴露之 3.36 倍 (95%信賴區間: 2.03-5.55)；使用吸入性類固醇反而較無暴露者有較低的風險發生白內障，然而並未達統計顯著水準。

本研究無法發現使用吸入性類固醇與白內障發生的相關，但口服類固醇的使用與白內障風險呈現劑量效應，此外氣喘患者較一般非氣喘患者有較高風險發生白內障，可能與氣喘患者高類固醇暴露有關，其他相關因子有待進一步釐清。

關鍵字：吸入性類固醇、白內障、氣喘

## 英文摘要

Asthma is one of most common chronic burdens for population in Taiwan. Inhaled steroids are the preferred prescription for long-term control of the asthmatic symptom and exacerbation prevention. Cataract has been reported as one of the adverse side effects of the medication, but the association remains unclear. There are scant of data on the association between steroid use and cataract for Chinese population. This study used a large population-based insurance claims dataset to investigate the risk of cataract for patients who had used corticosteroids for the control of asthma.

We conducted a retrospective cohort study using data obtained from the National Health Insurance program (NHI) of Taiwan. Using 903,183 individuals insured in 1997 as a cohort. We first calculated the prevalence and incidence rates annually through 2008 for asthma and cataract. We then established an asthma cohort and non-asthma cohort using 1997 population to investigate whether the risk of cataract was greater in asthma cohort than in non-asthma cohort. We further identified asthma subjects from outpatient visits for patients without previous history of corticosteroid. Among 84,339 asthma patients newly diagnosed in 1998-2008, we found 3880 patients without the history of corticosteroid

use for other illnesses. Follow-up analyzed showed that 1120 persons were steroid users and 2760 persons were non-users of any steroid.

The Cox proportional hazard regression analysis was used to estimate the hazardous ratio (HR) of cataract associated with asthma, after controlling for sex, age, diabetes mellitus, hypertension, glaucoma, and gout. The incidence of cataract was 1.5-fold (69.2 vs. 46.8 per 1000 person-years) higher in the asthma cohort than in the non-asthma cohort with the adjusted hazard ratio of 1.36 (95% confidence interval (CI): 1.30-1.42). Comorbidities of diabetes and glaucoma are also significant factors predict the risk of cataract for the asthmatic patients in the Cox regression analysis.

Further investigation comparing between asthmatics patients using corticosteroids and not using showed that steroid users were at a 30% increased risk of cataract. Among the steroid users, women were at higher risk than men (7.50 vs. 4.43 per 1000 person-years). Patients with the oral intake of steroids with the accumulative dose of  $\geq 90$  mg had a HR of 2.61 (95% CI= 1.64-4.15). No association was found in those had inhaled corticosteroids.

In conclusion, higher doses of oral exposure to corticosteroids are

associated with an increased risk of cataract. The dosage may not large enough to cause an adverse effect among users of inhaled corticosteroids.

Keywords: inhaled corticosteroids, cataract, asthma



# 主目錄

誌謝 .....	I
中文摘要 .....	II
英文摘要 .....	IV
主目錄 .....	VII
表目錄 .....	IX
圖目錄 .....	X
<b>第一章 前言.....</b>	<b>1</b>
第一節 研究背景與研究動機 .....	1
第二節 研究的重要性 .....	2
第三節 研究目的 .....	3
第四節 研究問題與研究假設 .....	4
<b>第二章 文獻探討.....</b>	<b>5</b>
第一節 氣喘簡介 .....	5
第二節 白內障簡介 .....	11
第三節 氣喘治療與控制 .....	16
第四節 吸入性類固醇藥物與白內障之研究 .....	22
<b>第三章 研究方法.....</b>	<b>26</b>
第一節 研究設計 .....	26
第二節 研究對象 .....	28
第三節 研究工具的擬定 .....	29
第四節 資料收集過程 .....	30
第五節 資料統計與分析 .....	33
<b>第四章 研究結果.....</b>	<b>35</b>
第一節 研究世代之氣喘、白內障就醫趨勢 .....	35
第二節 2000-2001 年氣喘與非氣喘世代白內障發生特徵 .....	42
第三節 氣喘與非氣喘世代白內障發生風險 .....	47



第四節	1998-2008 年間新氣喘患者類固醇治療與白內障發生特徵.....	51
第五節	新氣喘患者吸入性類固醇治療有無與白內障發生風險.....	55
<b>第五章</b>	<b>討論 .....</b>	<b>60</b>
<b>第六章</b>	<b>結論與建議 .....</b>	<b>68</b>
第一節	結論 .....	68
第二節	研究限制 .....	69
第三節	應用與建議 .....	70
<b>參考文獻 .....</b>		<b>71</b>



## 表目錄

表一、全民健保百萬歸人檔 1997 年世代人口組成 .....	35
表二、1998-2008 年全民健保 1997 年世代經性別、年齡標準化之氣喘盛行率及發生率 (/1000) .....	37
表三、1998-2008 年全民健保 1997 年世代經性別、年齡標準化之白內障盛行率及發生率 (/1000) .....	39
表四、2000-2001 年氣喘與非氣喘世代人口學特徵 .....	44
表五、氣喘與非氣喘世代於研究期間白內障粗發生率(/1000 人年) .....	46
表六、單變項 COX 正比例涉險模式分析發生白內障之危害風險 .....	50
表七、多變項 COX 正比例涉險模式分析發生白內障之危害風險 .....	50
表八、1998-2008 年氣喘使用類固醇世代與無使用世代之人口學特徵 .....	52
表九、1998-2008 年氣喘使用類固醇世代之性別、年齡別暴露情形 .....	53
表十、1998-2008 年氣喘使用類固醇世代與無使用世代之白內障粗發生率 (/1000 人年) .....	54
表十一、COX 正比例涉險模式分析 1998-2008 年氣喘使用類固醇世代與無使用世代之單變項和多變項白內障危害風險 .....	56
表十二、COX 正比例涉險模式之單變項與多變項分析 1998-2008 年氣喘類固醇使用累積劑量與白內障危害風險 .....	58
表十三、COX 正比例涉險模式之單變項與多變項分析 1998-2008 年氣喘類固醇依劑型處方之使用累積劑量與白內障危害風險 .....	59
表十四、本研究氣喘族群好發白內障之結果和其他研究的比較 .....	64
表十五、本研究使用吸入性類固醇不增加白內障風險之結果和其他研究的比較 .....	65

## 圖目錄

圖一、第一部分研究組織架構圖 .....	27
圖二、第二部分研究組織架構圖 .....	28
圖三、1998 年全民健保 1997 年世代之氣喘性別、年齡別發生率 .....	40
圖四、歷年全民健保 1997 年世代標準化之白內障就醫趨勢及手術發生率 (/1000) .....	40
圖五、1998 年全民健保全人口世代之白內障性別、年齡別發生率 .....	41
圖六、氣喘與非氣喘族群世代收錄過程 .....	42
圖七、2002-2008 年氣喘與非氣喘世代之白內障發生率 (/1000) .....	45
圖八、追蹤期間氣喘與非氣喘世代未發生白內障之百分分布 .....	47
圖九、氣喘使用類固醇世代與無使用世代之收錄過程 .....	51



# 第一章 前言

## 第一節 研究背景與研究動機

氣喘是全球性盛行的健康問題，為各年齡層常見的慢性呼吸道疾病，若不加以適當治療控制，則會導致病情惡化，將會嚴重影響患者的生活品質，甚至造成生命威脅！根據推估，全球有近 3 億氣喘患者，造成全球年損失 1,500 萬人年，而每年因氣喘而死亡人數高達 25 萬人口<sup>1</sup>。全球氣喘盛行情形依國家而異，盛行率差異高達 18%<sup>1</sup>，好盛行於已開發國家，然而隨著全球都市化的腳步，許多開發中國家氣喘的盛行亦逐漸增長<sup>2,3</sup>，若不加以防制，這個慢性呼吸道疾病的盛行人數可能於 2025 年間再增 1 億人口<sup>1</sup>。

一般而言，早期診斷並進行適切的治療，可避免氣喘患者病情加重，或肺功能減退。為降低氣喘人口快速的增加以及改善氣喘的照護，世界衛生組織於 1993 年建立全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma,GINA)，以建立氣喘治療的標準。由於各國健康照護系統不盡相同，在氣喘控制及處置有所變異，並不完全依全球氣喘指引而執行，因此氣喘診療指引依國情而自行修訂，以利當地適用。台灣亦於 1995 年首次發行氣喘診療指引。

台灣的氣喘診療指引主要依據全球氣喘創議組織出版之氣喘處置及防治策略改編，依據病情嚴重程度給予藥物治療。一經確診後須藉由藥物持續性的治療以控制病情，近年因吸入性類固醇藥物的治療成效較其他治療方式高，此外因治療而發生的副作用較少，而蔚為國際間氣喘治療的主要方針<sup>1,4</sup>。然而研究顯示類固醇藥物會增加白內障風險<sup>5</sup>，隨著吸入性類固醇藥物使用頻率的增加，有成為公共衛生議題的隱憂，因而促成我研究氣喘患者吸入性類固醇藥物的使用與白內障風險發生的動機。

## 第二節 研究的重要性

氣喘和白內障兩疾病均可為患者生活品質造成不便，亦增加健康照護系統與社會的負擔。由於類固醇藥物具抗發炎反應效用而廣泛使用在臨床治療，氣喘則為常見的適應症。過去氣喘類固醇治療主要以口服為途徑，在吸入性類固醇上市後，許多患者紛紛以吸入性代替口服類固醇。雖然吸入性類固醇可有效治療氣喘，並且減少類固醇暴露濃度。然而研究顯示吸入性類固醇可能與白內障的生成有關，目前尚未有針對華人進行吸入性類固醇氣喘藥物的使用與白內障風險的研究。由於白內障病程發展較為緩慢，有長期追蹤之必要性，藉由長時

間的追蹤，可了解白內障長期發生趨勢，並釐清相關的危險因子。

### 第三節 研究目的

利用全民健康保險 2000 年 100 萬人承保抽樣歸人檔就醫資料，分析 1998-2008 年期間國人氣喘與白內障門診的就醫特徵和共病情形，以及吸入性類固醇的氣喘治療與白內障發生風險之討論。

本研究目的為：

- (一) 分析氣喘及白內障門診就醫年代變化，以及性別、年齡別特徵。
- (二) 建立氣喘與非氣喘世代比較兩世代發生白內障之特徵。
- (三) 分辨氣喘與非氣喘族群白內障之危險因子。
- (四) 針對氣喘人口有無使用吸入性類固醇氣喘治療比較白內障發生風險。
- (五) 分析有無使用吸入性類固醇氣喘藥物治療與白內障是否存在劑量效應關係。

#### 第四節 研究問題與研究假設

本研究以氣喘患者吸入性類固醇藥物治療與白內障發生之風險為研究主軸，假設氣喘患者吸入性類固醇氣喘治療藥物的使用與白內障發生風險有關。



## 第二章 文獻探討

### 第一節 氣喘簡介

#### 一、 氣喘定義

氣喘為一複雜之症候群，其特徵為氣管或支氣管受刺激而產生過度發炎反應，進而造成呼吸道腫脹或阻塞，這些反應可自行緩解或經由適當治療而恢復。氣管慢性炎症反應在夜晚及早晨特別明顯，依其嚴重程度，可導致反覆性喘鳴、呼吸困難、胸悶、及咳嗽等症狀<sup>4,6</sup>。

#### 二、 氣喘機轉及病理變化

氣喘的致病機轉通常為一連串的過敏反應，吸入性過敏原與呼吸道的樹突細胞接觸，便誘發合成免疫球蛋白E，一旦免疫球蛋白E抗體合成、釋放後，會與組織中的肥大細胞結合，進而刺激細胞活化，釋放數種細胞激素，一旦肥大細胞將細胞激素釋出會產生急性或慢性的過敏發炎反應。肥大細胞釋出的組織胺和白三烯素等合成物會引起支氣管平滑肌的收縮，加速氣管急性的阻塞，其症狀可在一小時內緩解，然而肥大細胞活化產生的大量細胞激素若誘發嗜伊紅性白血球分化成熟，進一步釋出細胞激素和化學激素造成氣道阻塞的反應<sup>7</sup>。



### 三、 氣喘診斷

氣喘診斷可透過臨床表徵及理學檢查辨別，臨床上的氣喘診斷以主要症狀出現有無為依據，透過患者喘鳴等症狀出現的頻率及程度、有無遺傳性氣喘或過敏疾病家族史，這些表徵都可協助醫師做氣喘的診斷<sup>8</sup>。一般而言氣喘的初診斷與患者自我對氣喘的認知有著密切的影響，自我認知較差的患者可能忽略氣喘初始症狀，因而延誤氣喘治療的黃金時間。此外氣喘患者的臨床表現不大一致，藉由主要臨床症狀的診斷，無法完全適用於所有患者，因此利用臨床症狀辨別氣喘，為一較不精確的方式。

肺功能檢查在診斷氣喘中扮演重要的角色，可客觀評估氣道過度反應性，肺量計及尖峰呼氣流速（peak expiratory flow, PEF）為常見的工具。肺量計測量包括第一秒呼氣量（forced expiratory volume in one second, FEV1）與強迫肺活量（forced vital capacity, FVC），計算兩者比值，比值越小代表肺部阻塞情形較為嚴重，其值若小於 75% 即可能為氣喘，該方法可適用於多數肺部病疾<sup>4</sup>。尖峰呼氣流速計為測量空氣從肺部呼出的情形，尖峰呼氣流量可做為氣喘診斷以及日後治療的病情監測，患者每日間隔 12 小時量測，並計算其變異度，成人每日變異度大於 20%，孩童變異度大於 30% 則可能為氣喘；此外亦可將無症狀

所測最佳值與平日尖峰呼氣流量相比較<sup>9</sup>。

#### 四、 氣喘分類

氣喘症狀的一動態的變化，氣喘控制狀態可能因外在環境暴露、年齡等因子而異，因此無法僅透過單次症狀嚴重度、氣道阻塞程度或變異度斷定氣喘嚴重度。因此過去全球氣喘創議組織將氣喘依嚴重度分為間歇型、輕度持續型、中度持續型、重度持續型四型，目前該分類僅建議於氣喘治療前使用<sup>4</sup>。

#### 五、 氣喘的危險因子

氣喘為一異質因素導致的疾病，其可能的危險因子可分為內生性因子與環境因子：遺傳易感受性因子、遺傳性過敏基因、種族和性別為氣喘發生之內生性因子，而過敏原、病毒、化學刺激物及運動為誘發氣喘之環境因子，藉兩者相互影響而發生氣喘<sup>10,11</sup>。

#### 六、 氣喘的流行病學

氣喘為高盛行的健康問題，好發於孩童與老人族群<sup>1</sup>，透過 ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) 與 ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) 兩大型跨國氣喘研究顯示全球氣喘盛行趨勢差異甚大<sup>1</sup>。氣喘盛行於第二次世界大戰後

甫增，於 1960-1970 年間，當時已工業化國家的氣喘盛行率出現上升<sup>12, 13</sup>，近 40 年來各國氣喘盛行率與過敏性疾病都呈平行增加的趨勢。氣喘明顯大幅增加在已都市化、現代化生活之地區，值得一提的是開發中國家近年來的盛行率有上升之現象<sup>2, 3</sup>。

各國氣喘盛行率差異甚大，以英國及紐西蘭盛行率位居於首為 15%<sup>1</sup>，造成盛行率懸殊主因可歸咎至國家間的測量工具的不一致性、氣喘患者的錯誤歸類和大眾對氣喘的了解有關。近年來跨國氣喘研究機構推行標準氣喘測量，以降低因不同方法測量所造成之差異<sup>14</sup>。台灣學齡孩童氣喘盛行率在 1974 年、1985 年和 1991 年分別為，1.34%、5.07% 和 5.82%，同時其他過敏性疾病也伴隨增加，其中過敏性鼻炎、濕疹和蕁麻疹之盛行為氣喘盛行率的 2 至 3 倍<sup>15</sup>。

全球高氣喘死亡率多集中在中低所得的國家，雖然已開發國家有較高氣喘盛行，在適切的醫療照護下，能有效降低氣喘發作可能導致的死亡，反之開發中國家的氣喘治療管理不彰，導致較高的死亡率。在大陸、俄羅斯和烏茲別克等地，氣喘藥物的可近性僅有 5 至 8 成，該地區氣喘致死率為藥物可近性大於 95% 的美國、英國和澳洲等地之 4 倍<sup>1</sup>。根據 2008 年衛生署統計<sup>16</sup>，慢性下呼吸道疾病已躍升為我國第七大死因，死亡率為每十萬人口 23.4 人，男性死亡率為女性之 2.7 倍。慢性下呼吸道疾病死亡率增加的主因為疾病診斷代碼使用版本不

同所致，過去 ICD-9 僅表示支氣喘炎、肺氣腫與氣喘，並未包含其他未明示之慢性阻塞性肺病，因此較過去支氣喘炎、肺氣腫與氣喘之死亡統計高，於 2007 年死亡統計顯示，該年度支氣喘炎、肺氣腫與氣喘死亡率為每十萬人口 5.07 人，其中老年人口有較高的死亡率。

氣喘在良好控制下，可降低急性發作及住院醫療次數，據估計 20% 氣喘患者會發生急性發作，而這些之急性發作之就醫花費遠超過其他 80% 氣喘患者的總直接花費<sup>17</sup>。在美國平均每人每次因氣喘急性發作而住院治療的花費高達 9 千美元，其中嚴重發作而住院的花費為總氣喘相關健康支出之三分之一<sup>18</sup>。氣喘帶給社會相當大的經濟負擔，並影響到患者身體健康、學校參與度及工作表現。氣喘盛行率存在性別差異，青春之前男性氣喘盛行率較女性高<sup>19</sup>，然而在青春之後男女盛行趨勢則反之。氣喘急性發作率常見於女性，女性因氣喘住院率為男性的 2 倍<sup>18</sup>，此外人種若為非裔美國人或西班牙裔，則氣喘急性發作風險較高加索人高<sup>18, 20</sup>。

長久以來流行病學研究發現近 70% 氣喘患者患有過敏性鼻炎<sup>21</sup>，<sup>22</sup>，然而在過敏性鼻炎患者中氣喘診斷率僅 15-40%，在重度持續性鼻炎患者中氣喘嚴重度亦高<sup>23</sup>。氣喘可分為過敏性及非過敏性氣喘，過敏性氣喘為接觸環境過敏原後引發過敏或嗜伊紅性白血球導致之氣管發炎反應進而誘發氣喘，藉過敏原測試或特定血清學抗體檢驗可檢視

與過敏原之反應；而另一種導致氣喘的原因為非過敏性或嗜中性白血球導致之氣管發炎反應<sup>14</sup>。

家蟎、飼養寵物如貓、狗為家中常見之環境過敏原，早期暴露過敏原可能為孩童過敏性氣喘發生的危險因子之一，然而目前研究結果缺乏一致性<sup>11</sup>。而一致性結果顯示抽菸與氣喘發生之因果關係，若嬰兒時期暴露於二手菸的環境，會增加急性下呼吸道疾病<sup>24</sup>，於孩童時期有較高的風險發生氣喘及喘鳴的症狀<sup>25</sup>；此外抽菸對嗜菸者本身亦會增加青少年、成人氣喘的風險。空氣污染物中的臭氧和懸浮物質可導致肺功能下降、誘發急性氣喘發作和增加氣喘住院率<sup>26</sup>。氣喘急性發作常與呼吸道感染有關，以鼻病毒感染最為常見，經病毒感染後會分泌大量發炎物質影響上、下呼吸道，促使氣喘發作<sup>10</sup>；此外呼吸道融合病毒與嬰孩時期細支氣管發炎有關，嬰孩時期的感染會增加孩童時期發生持續性喘鳴症狀的風險<sup>11</sup>。

氣喘盛行率的上升為多因子相關，目前無法確切證實為何種原因造成，初步排除基因變異的因素，由於基因變異過程緩慢，無法在短時間內促成氣喘的高盛行情形，因此傾向環境暴露影響導致。然而目前仍缺乏有利證據顯示環境改變與氣喘盛行、發生的相關性，外在環境改變的影響或許無法立即促使疾病的生成，相信透過長時間的觀察，可望釐清環境暴露與氣喘之關係。

## 第二節 白內障簡介

### 一、白內障定義

白內障為全球造成失明的主因<sup>27</sup>，由於眼內原透明水晶體產生混濁、變形、或屈光度改變，導致視力損害、色調改變等症狀<sup>28</sup>。

### 二、白內障機轉

水晶體為雙凸（biconvex）的透明體，位於瞳孔與玻璃體窩間，以協助光線聚焦視網膜上。水晶體為一富含蛋白質且無血管、神經的組織，晶狀體纖維細胞主要組成結構，晶狀體纖維細胞透過外胚層組織和上皮細胞分化，水晶體終其一生都在生長，晶狀體隨分化頻率增加而易發生降解，形成不透明的晶狀體<sup>29</sup>。在正常新生兒的水晶體為無色透明、柔軟的組織結構，然而晶狀體纖維的堆積、硬化程度隨年紀增長而增。目前白內障形成原因尚未完全釐清，傾向認為白內障為多因子影響，如：發展異常、外傷、代謝異常、及藥物誘發引起水晶體混濁，形成白內障<sup>28</sup>。

### 三、白內障診斷及分類

白內障診斷需透過裂隙燈、眼底鏡等儀器輔助，除非病情已發展為嚴重白內障，瞳孔顏色已呈白或黃色，透過外觀變化便可辨別，一

一般而言皆需儀器輔助以確定診斷或病情嚴重度。白內障依病因可分為：老年性、外傷性、併發性、代謝性、藥物性以及先天性白內障等。其中以老年性白內障最為常見，老年性白內障依其臨床表徵可再細分為：核心型（nuclear cataract）、皮質型（cortical cataract）及後囊混濁型白內障（posterior subcapsular cataract）。這三種與年齡相關的白內障可能單獨出現或以共病的情況存在，水晶體在老化的驅使下，水晶體纖維於水晶體中央發生硬化的現象稱為核心型白內障，在水晶體外圍形成一層附著物則稱為皮質型白內障，位於後囊皮質處中央發生顆粒狀物質沉積為後囊混濁型白內障<sup>28</sup>。

#### 四、白內障的危險因子

白內障的生成為多因子相關，其中以老化為白內障首要的危險因子，由於現今並無有效治療的白內障治療方式，因此避免與致白內障生成的危險因子接觸，為目前延緩白內障病程或發生之可行方法。過去研究充分顯示：性別為女性、低社經地位、抽菸、暴露紫外線-B<sup>30</sup>、使用類固醇藥物<sup>5</sup>及糖尿病為白內障已知的危險因子，然而其他可能的危險因子，如：飲酒、高血壓、肥胖、飲食等因子，與發生白內障風險的相關，仍缺乏一致性結果<sup>28</sup>。

#### 五、白內障的流行病學

白內障並非已開發國家的文明病，根據世界衛生組織估計全球有 1.8 億失明人口，近 48% 為白內障造成，其中白內障占開發中國家失明比率的 90%<sup>31</sup>。目前無有效方法延緩白內障生成，手術治療為白內障最直接且有效的方式，美國每年白內障手術率為 5 千人每 10 萬人口，然而非洲的手術率僅不到美國的三分之一<sup>32</sup>。由此可見，已開發國家較開發中國家擁有較完善且可近性高的白內障治療，白內障雖為已開發國家視力障礙的主因，但未成為主要失明的原因。然而在精密治療的背後，卻暗藏著昂貴的手術費用。根據 Ellwein 等人統計，1990 年代早期美國白內障相關治療花費占醫療保險總支出的 60%<sup>33</sup>，隨著人口結構的老化，白內障治療相關花費勢必與日俱增。

白內障對患者而言為一嚴重的生、心理衝擊，亦為社會沉重的經濟負擔。根據國民健康局 2007 年中老年身心社會生活狀況調查顯示 65 歲以上老人罹患慢性病的比率為 88.7%，有五成的老人有 3 種以上的慢性病<sup>34</sup>。白內障帶來的視力障礙會降低生活品質，由於白內障好發年長族群，他們通常伴隨其他與年齡相關之疾病，因此白內障所導致的失能情況常被其他疾病所被忽略。

核心型及皮質型白內障為族群中常見的老年性白內障，而後囊混濁型白內障則相較為罕見，但核心型和後囊混濁型白內障易產生視力障礙，因此有較高的手術治療率<sup>35</sup>。各國盛行之白內障類型不一致，



在美國核心型白內障常見於白人，而皮質型白內障常見於非裔美國人<sup>36</sup>；在亞洲日本人有較高的皮質型白內障比例，在新加坡人中則以核心型白內障為主<sup>37</sup>，造成盛行種類差異之因可能與人種、危險因子暴露差異有關。

研究顯示老年性白內障與特定危險因子有關，在已知的危險因子中，低教育程度與所有類型的老年性白內障有關，在流行病學研究中，教育程度常被賦予社會經濟地位的象徵。在美國全民健康營養調查研究發現國中以下教育程度者發生皮質型白內障為完成大學學業者的2倍<sup>38</sup>，此外義大利的研究顯示高中以下教育程度者有較高的白內障手術摘除率<sup>39</sup>，這些結果在不同國家、人種都獲得一致性<sup>38-40</sup>。女性有較高的風險發生皮質型白內障或所有類型的老年性白內障<sup>41,42</sup>，女性占全球失明人口之三分之二，在開發中國家白內障更是造成失明的主因；雖然在開發中國家的女性有較高的發生率，但其白內障手術率卻低於男性<sup>43</sup>，男性白內障手術率為女性之1.2-1.7倍<sup>42,43</sup>。抽菸已被認為與核心型和後囊混濁型白內障發生有關<sup>44</sup>，研究發現抽菸與白內障風險發生的相關呈現劑量效應，此外男性戒菸與白內障的發生隨戒菸時間長短有保護性的劑量效應存在<sup>45</sup>，這個現象意味著抽菸暴露所造成致白內障性似乎有可逆性之存在。

白內障雖為全球所關注的疾病之一，然而較少以人口為族群之長

期追蹤研究，主因與白內障病程速度有關，需較長的觀察時間，此外白內障鮮少發生在中年族群，因此長期追蹤白內障發生的研究並不多。在美國 Beaver Dam 眼疾研究，針對 43-84 歲居住於威斯康辛州 Beaver Dam 的居民，進行 15 年追蹤長期白內障發生之年齡趨勢<sup>46</sup>。該研究顯示核心型、皮質型及後囊混濁型白內障之累積發生率分別為 29.7%、22.9% 和 8.4%，三種常見之老年性白內障發生率經年齡調整仍隨年齡而增。

石牌眼疾研究為我國少數以社區為基礎的眼疾流行病學研究<sup>47</sup>，以居住於台北市石牌區 65 歲以上的居民為研究族群，研究族群的失明及弱視比率分別為 0.59%、2.94%，在 65-69 歲年齡層之弱視比率僅為 0.83%，然而隨著年齡增加，在大於 80 歲年人口中高達 8.33% 的弱視比率。在老年人口視力障礙的原因討論發現，白內障為我國主要造成視力損害的因素占整體之 41.7%，其次為黃斑部退化。雖然我國白內障有較高的視力損害率，但在早期診斷和手術治療配合下，白內障並非為造成我國失明或弱視的主因，這個現象和其他已開發國家的研究有一致性的結果<sup>48, 49</sup>。

### 第三節 氣喘治療與控制

全球氣喘創議組織中所訂定氣喘治療的目標包括：控制慢性和夜間症狀及預防急性氣喘發作、維持包括運動等正常生活、降低緊急醫療和住院的次數及減少緩解藥物的使用、維持近正常的肺功能和避免氣喘藥物治療的副作用<sup>4</sup>，如此一來可降低氣喘症候對生活品質影響及保持健康之身體。在氣喘健康管理中，除避免危險因子暴露，可透過藥物治療得以減緩或控制<sup>6</sup>。氣喘藥物治療途徑為吸入性、口服或肌肉血管注射。

#### 一、 氣喘治療用藥<sup>4,50</sup>

氣喘治療藥物可分為控制型及緩解型藥物兩類，控制型藥物(controller medications)屬於長期預防性治療，必須長期每日使用以控制發炎反應及控制病情。而緩解型藥物(reliever medications)使用性質有別於控制型藥物，緩解型藥物在需要時使用，可迅速緩解氣管收縮及氣喘症狀，因此又稱為急救藥物。

##### (一) 控制型藥物

###### ● 全身性類固醇

全身性類固醇(systemic glucocorticosteroids)多使用在急性氣喘發作

的病人，以注射或口服途徑治療，僅 1% 氣喘患者需要以口服類固醇藥物做為氣喘控制藥物。全身性類固醇導致嚴重的全身性副作用，如：口腔潰瘍、體重增加、骨質疏鬆、高血壓、白內障、免疫力下降等症狀。

### ● 吸入性類固醇

吸入性類固醇(inhaled glucocorticosteroids)較口服類固醇安全，在適當的劑量治療下，少有全身性副作用的發生，因此近年來廣泛地被使用，並取代部分原口服類固醇藥物的使用。吸入性類固醇能有效緩解氣喘症狀、改善患者生活品質、降低氣管過度反應、控制氣管發炎、減少氣喘發作頻率、嚴重度及死亡率。吸入性類固醇的副作用多為局部性，症狀包括：咽喉念珠菌感染、發聲困難、咳嗽或支氣管收縮，於吸藥後漱口，可有效降低局部性副作用。然而在高劑量使用下，會導致骨質疏鬆、皮膚變薄、易瘀青等全身性副作用<sup>51</sup>。

### ● 白烯素調節劑

白烯素調節劑(leukotriene modifiers)為一氣喘替代性治療劑，針對單獨使用吸入性類固醇藥物控制不佳的中度或重度氣喘患者，將吸入性類固醇添加白烯素調節劑，可降低原吸入性類固醇使用劑量。然而白烯素調節劑合併吸入性類固醇的效果不及吸入性長效乙型支氣管擴張劑的合併。臨床研究發現白烯素調節劑可使支氣管達小幅

度擴張之效果、改善肺功能、減少咳嗽、氣管發炎及急性氣喘發作。

- 長效型乙型支氣管擴張劑

長效型乙型支氣管擴張劑(long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists)

不建議單獨使用在氣喘治療，由於單獨使用無法控制氣喘發炎反

應。然而長效型乙型支氣管擴張劑合併吸入性類固醇治療，可降低

吸入性類固醇使用劑量，並有效改善原單獨使用中劑量吸入性類固

醇藥物控制不良患者之症狀、肺功能及急性發作次數。其副作用為

肌肉顫抖、心悸，主要發生在年長族群。

- Cromones

Cromones 可有效抑制花粉、二氧化硫等誘發物引發的氣喘反應，但

長期控制氣喘的能力有限。由於使用安全，近年來常使用於孩童氣

喘治療。

- 抗免疫球蛋白 E

抗免疫球蛋白 E (Anti-IgE) 主要以皮下注射途徑，藉抑制血中免疫球

蛋白 E 濃度，減少氣喘發作、緩解藥物的使用頻率及改善氣喘控制

情況。抗免疫球蛋白 E 治療費用十分昂貴，對使用的氣喘患者有高

度的選擇性，只針對高劑量吸入性類固醇仍控制不良的氣喘患者且

體內免疫球蛋白 E 濃度在特定範圍內才適用。

## (二) 緩解型藥物

- 短效型乙型支氣管擴張劑

短效型乙型支氣管擴張劑(short-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists)

的治療途徑為吸入性或口服，除少數無法進行吸入性治療的患者外，主要治療途徑以吸入性為主。短效型乙型支氣管擴張劑可在短時間內作用，預防所有引起支氣管收縮的機制。在氣喘急性發作時使用，可快速緩解或預防運動誘發急性支氣管收縮。一般而言氣喘控制良好的患者，不大需要使用短效型乙型支氣管擴張劑，因此短效型乙型支氣管擴張劑使用頻率可做為氣喘控制情形的指標，使用次數增加意味著氣喘控制不良、需改變控制藥物。若短效型乙型支氣管擴張劑無法立即緩和症狀，則可同時使用口服類固醇藥物合併治療。在高劑量使用下，可能導致肌肉顫抖、心跳快速的副作用發生。

- 抗膽鹼藥物

抗膽鹼藥物(anticholinergics)只能抑制膽鹼神經引起的支氣管收縮，因此緩解氣喘症狀的成效較短效型乙型支氣管擴張劑差。抗膽鹼藥物視為一治療添加劑，適用在吸入性治療控制不良的患者。常見的副作用為口乾、味覺變苦。

- 茶鹼製劑

茶鹼製劑治療(theophylline)主要以口服途徑為主，由於價格便宜，

因此過去使用頻繁，然而在短效型乙型支氣管擴張劑出現後，茶鹼製劑的使用呈下降趨勢，其原因為茶鹼製劑會產生嚴重的副作用，如：嘔吐、頭痛、心律不整、癲癇發作甚至死亡，此外其緩解效果較短效型乙型支氣管擴張劑差。

- 腎上腺素注射

腎上腺素注射(epinephrine)不建議使用在短效型乙型支氣管擴張劑治療已出現選擇性的患者，因為將會導致較嚴重的副作用。一般的副作用為高血壓、發燒，孩童易發生嘔吐及幻覺的副作用。

## 二、 氣喘的控制<sup>4,6</sup>

氣喘治療為以控制為導向的方式，依年齡、氣喘控制程度而異，全球氣喘創議組織期望以最低階、最低劑量的治療達到最佳的氣喘控制，避免治療的副作用發生。該組織將氣喘控制程度分為四級，依不同控制層級給予不同的藥物治療，藥物治療方式分為五級，藥物治療方式隨氣喘控制程度惡化而往上調整，直到達成氣喘控制目標並且至少維持三個月，則可依控制程度改善而往下調整。一般初診斷氣喘病人或尚未使用氣喘藥物治療者，建議第二階療法治療，以低劑量吸入性類固醇或白烯素調節劑治療；使用階段二至五治療的患者，平日須規律使用控制藥物治療，以避免症狀發生及氣喘發作，目前吸入性類

固醇的控制成效佳，因此為全球氣喘創議組織推許的控制藥物。由於氣喘藥物治療方式為一系列的階段性治療，因此氣喘治療方式又稱為階梯式治療。





#### 第四節 吸入性類固醇藥物與白內障之研究

可體松 (cortisone) 為類固醇的一種，首度被 Kendall 和 Hench 純化並且運用在類風濕性關節炎的臨床治療，由於治療成效佳，於 1950 年獲得諾貝爾生理醫學獎殊榮<sup>52</sup>。然而隨著可體松長時間廣泛的使用，因治療而產生的副作用逐漸浮現。由於過去類固醇過當使用下，造成相當大的危害，因此現今類固醇的使用較以往謹慎，在有效抗發炎效果與類固醇導致的副作用間做權衡。

目前臨床類固醇治療種類繁多，多與人體內生性腎上腺皮質素相似之人工合成結構，人體腎上腺可分泌三種類固醇荷爾蒙，分別為：礦物皮質酮 (mineralocorticoids)、糖皮質素 (glucocorticoids) 及男性素。礦物皮質酮為調節體內礦物質的衡定，糖皮質素主要分泌物為可體松，其功能為控制體內葡萄糖衡定、蛋白質合成及抗發炎反應。無論類固醇藥物種類為礦物皮質酮或糖化皮質素，其作用機轉都會與類固醇受器結合並進行活化。由於糖化皮質素有較高的代謝率，較低的留鈉排鉀作用，因此糖化皮質素為臨床主要使用之類固醇<sup>52</sup>。類固醇藥物可透過口服、肌肉或血管注射的系統性給予或經由皮膚、眼睛、鼻黏膜的局部性途徑治療。類固醇藥物廣泛使用在抗過敏反應、氣喘、器官移植、類風濕性關節炎及其他自體免疫疾病<sup>53</sup>。

常見吸入性類固醇藥物的成分為醣化皮質素，其具高度親油性，一旦進入呼吸道細胞，會快速和細胞受器結合形成醣化皮質素複合接受器，之後更加速進入細胞核內與醣化皮質素反應物質結合，可能增加或抑制醣化皮質素反應物質的轉錄，及阻礙或干擾其他轉錄因子的活性，但其主要作用為抑制細胞色素的轉錄基因降低發炎反應<sup>54</sup>。吸入性藥物治療最大的優點為藥物直接進入氣道，在局部處產生較高濃度，少部分進入全身性循環系統，因此有較少的全身性副作用<sup>51</sup>。

儘管吸入性類固醇的副作用遠低於口服性類固醇，然而吸入性類固醇在高劑量使用下，仍會產生潛在的副作用。體內腎上腺皮質激素調控的機制受高劑量類固醇影響而向下調控，抑制下視丘-腦下垂體-腎上腺功能而導致腎上腺缺損，腎臟無法正常調節鈉、鉀離子的平衡，促使低血壓、低血糖、休克甚至死亡，亦可造成全身性副作用<sup>51</sup>。

吸入性類固醇可能導致白內障的發現首次出現在 1980 年病例報告中<sup>55</sup>，隨著吸入性類固醇使用的普級，許多學者紛紛進行吸入性類固醇與白內障之相關的研究<sup>56-61</sup>。一開始進行的研究並無法證實吸入性類固醇的使用與白內障發生之相關性<sup>56-58</sup>，主因為研究收錄對象僅限於門診就醫之氣喘孩童<sup>56,57</sup>，而白內障本來就很少發生在孩童族群，即便兩者間有強烈的相關性也很難在孩童族群中被發現，此外收錄對象幾乎都曾使用口服類固醇藥物，導致較難分辨單獨吸入性類固醇暴

露之危害。直到近 2000 年，吸入性類固醇與白內障之相關在澳洲藍山眼睛研究(Blue Mountain Eye Study, BMES)、加拿大魁北克省健康承保記錄研究(Quebec medical claims database, RAMQ database)和英國健康承保記錄研究(United Kingdom-based General Practice Research Database, GPRD)中，透過人口族群為主之研究分別獲得事證，以下分別論述這三個研究設計背景及結果：

#### 一、 澳洲藍山眼睛研究

澳洲藍山眼睛研究 (BMES) 為最早以人口為族群的大型研究<sup>59</sup>，針對 49 歲以上居民進行橫斷性研究，主要以討論吸入性類固醇的使用與白內障之相關。該研究收錄 3,654 名居住於藍山區域之居民，以問卷訪問收集可能與白內障相關之危險因子，並邀請受試者前往當地診所進行詳細的眼睛檢查以診斷白內障。研究結果經性別、年齡層校正顯示：吸入性類固醇的使用會增加核心型和後囊混濁型白內障發生風險，其相對勝算為未使用吸入性類固醇之 1.5、1.9 倍。此外推算吸入性類固醇終生暴露劑量，後囊混濁型白內障與吸入性類固醇的使用呈現劑量效應。澳洲藍山眼睛研究顯示吸入性類固醇的使用與核心型和後囊混濁型白內障的生成有關。

#### 二、 加拿大魁北克省健康承保記錄研究

加拿大魁北克省健康承保記錄 (RAMQ database) 為一州政府推行之老年保險，收錄所有大於 65 歲魁北克居民。該研究以病例對照研究設計，追蹤年齡大於 70 歲之在保者，共收錄 25,545 人，探討吸入性類固醇的使用與進行白內障手術摘除的相關<sup>60</sup>。作者依白內障手術有無，以一比六隨機選樣的比例分別收錄病例組和對照組。吸入性類固醇使用超過 3 年者有較高風險發生白內障手術摘除，為未暴露者的 3.06 倍，此外每日使用高劑量 (>1 mg) 之吸入性類固醇者較低劑量 (≤1 mg) 風險高，發生的勝算分別為未使用的 3.40、1.63 倍。由加拿大魁北克省健康承保記錄研究認為：老年族群長期高劑量吸使用入性類固醇，將導致白內障摘除手術機會增加。

### 三、 英國健康承保記錄研究

英國健康承保記錄研究 (GPRD) 為最早利用大型資料庫針對全人口族群，使用回溯性世代研究討論吸入性類固醇的使用與白內障風險之發生<sup>61</sup>，使用吸入性類固醇者發生白內障的風險稍較未暴露任何類固醇者高，其相對風險值為 1.3，此外在 40 歲以上者白內障的風險發生隨吸入性類固醇處方數而增。

## 第三章 研究方法

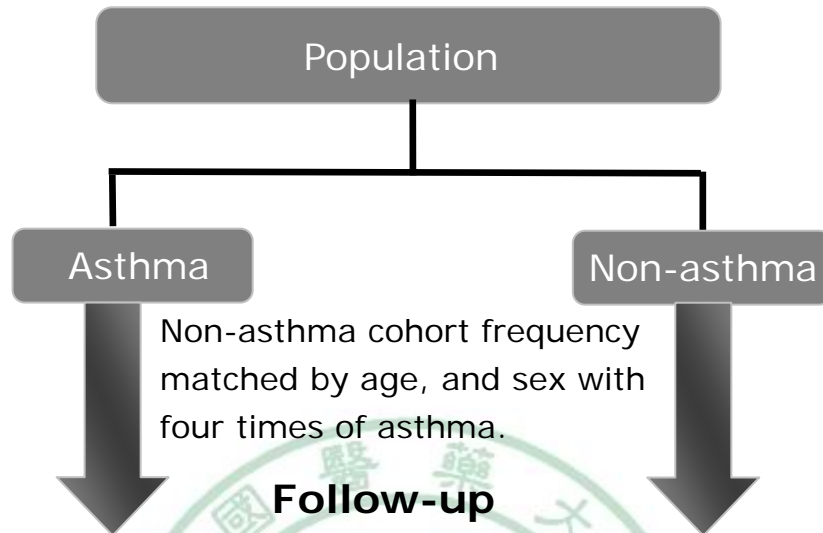
### 第一節 研究設計

本研究為回溯性世代研究 (retrospective cohort study)，利用國家衛生研究院提供之全民健康保險 2000 年 100 萬人承保抽樣歸人檔為研究材料，資料起訖於 1997 至 2008 年。主要利用「門診處方及治療明細檔」(CD) 串接「門診處方醫令明細檔」(OO) 和「特約藥局處方調劑醫令檔」(GO)。

以 1997 年人口為世代追蹤至 2008 年，利用國際疾病分類代碼萃取 1997 至 2008 年間氣喘、白內障門診的就醫紀錄及欲分析變項，整理歷年氣喘及白內障就醫趨勢、特徵。本研究分為兩研究設計，第一部分為分析氣喘患者與非氣喘患者發生白內障之風險，第二部分為分析氣喘患者吸入性類固醇藥物使用與否與發生白內障的風險。

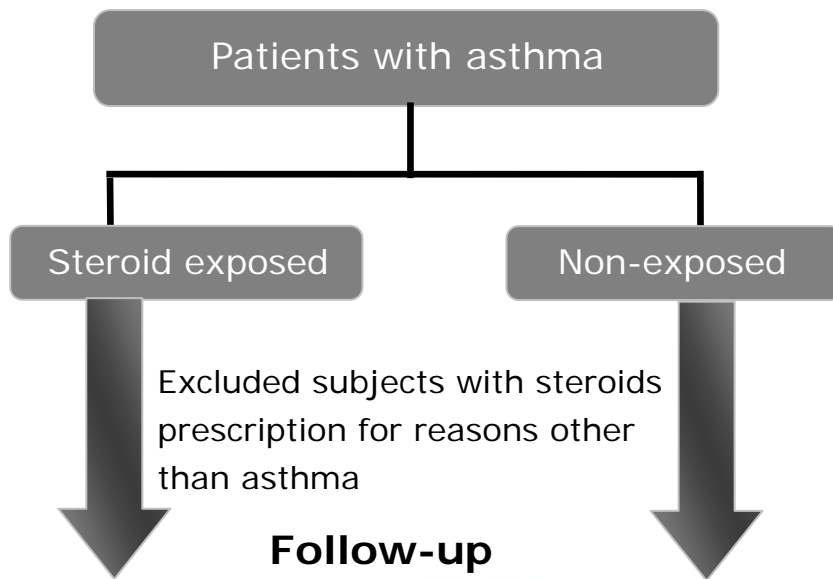
第一部分以 1997 年的就保人口為研究世代，以 2000-2001 年間 50 歲以上在保者為對象，排除 2000 年前有氣喘記錄者，依研究期間氣喘就醫的有無鑑別氣喘新個案，為氣喘世代。依性別、年齡層進行頻數配對 (frequency matching)，取非氣喘族群為氣喘族群之四倍，建立非氣喘世代，兩個世代持續追蹤八年，分析氣喘與否與白內障發生的關

係，檢定有無統計上顯著差異，並控制可能的干擾因子。



圖一、第一部分研究組織架構圖

第二部分研究，針對氣喘患者有使用類固醇及無使用分為兩個世代，即以 1998-2008 年間新診斷氣喘者為追蹤對象，依類固醇氣喘治療之有無區別，建立類固醇使用及無使用兩個世代，排除任何在非氣喘診療下任何使用類固醇藥物者，兩個世代持續追蹤至 2008 年，分析氣喘病人類固醇藥物的使用與白內障的發生風險。



圖二、第二部分研究組織架構圖

## 第二節 研究對象

本研究以氣喘患者為主要研究對象，氣喘收錄條件為研究期間曾被診斷為氣喘，且曾經使用全球氣喘創議組織建議之氣喘標準用藥才予以收錄初選。研究主要的結果變項為白內障有無發生，白內障收錄條件為研究期間曾被新診斷為白內障，因此先排除在氣喘收錄前已為白內障之患者。其他變項定義依兩研究設計分別敘述。第一部分的研究，首先在氣喘患者與非氣喘患者發生白內障之風險分析中，氣喘病例收錄條件為 2000 年 1 月 1 日至 2001 年 12 月 31 日期間曾被診斷為氣喘之 50 歲以上病人，非氣喘病例收錄條件為研究全程期間未曾被診

斷為氣喘患者。此外研究亦討論氣喘與非氣喘世代之共病情形，討論的共病症包括：糖尿病、高血壓、青光眼及痛風，以初次診斷日後一年間就醫三次以上才予以納入本研究，排除不符合共病症納入條件者。

在氣喘患者吸入性類固醇藥物使用與否發生白內障風險的分析中，氣喘患者採氣喘新發生病例，收錄條件為於 1998-2008 年期間首次被診斷為氣喘的病人，任何其他非氣喘診療之類固醇藥物使用都予以排除。

### 第三節 研究工具的擬定

本研究討論的疾病為氣喘與白內障，此外還包括：糖尿病、高血壓、青光眼及痛風之四種共病症。依據世界衛生組織於 1992、2001 年修訂之國際疾病分類代碼分類系統 (International Classification of Diseases-9<sup>th</sup> code, ICD-9-CM) 及 A code 萃取氣喘 (493, A323)、白內障 (366, A231)、白內障手術 (V431, AV09)、糖尿病 (250, A181)、高血壓 (401-405, A26)、青光眼 (365, A230) 及痛風 (274, A18901)。

藥品整理則根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)制定之藥品 ATC(Anatomical Therapeutic Chemical)分類系統，參考全球氣喘創議組



織建議之藥物治療分類進行查詢，ATC 藥品分類系統為五個層次所構成，依藥品作用器官、解剖系統、化學結構及藥理特性分組，依查詢結果所獲得之藥品成分，使用中央健康保險局健保用藥品項系統查詢該成分之藥品代碼，利用查詢之藥品代碼與處方醫令檔 (OO、GO) 連結。類固醇成分之藥品名則透過 MicroMedex 系統查詢，亦利用藥品成分轉為健保藥品代碼。將查詢之健保藥品代碼依成分、劑型分類，其中類固醇藥物劑型分為吸入性、口服、肌肉或血管注射劑、鼻噴劑及點眼液（膏）劑型。

透過直接標準化的方式計算氣喘及白內障之標準化盛行和發生率，以內政部統計處公布之全台 1997 年底人口為標準人口，利用性別、年齡層校正歷年盛行和發生率。首先將年齡分為五層： $<15$ 、 $15-19$ 、 $20-39$ 、 $40-64$  和  $>64$  歲，依性別將各年齡層之疾病盛行和發生率分別乘以各年齡層之標準人口數，求得結果為年齡層期望疾病數，將各年度之年齡層期望疾病數加總除以總標準人口數求得歷年標準化盛行和發生率。

#### 第四節 資料收集過程

本研究資料來源為 1997 至 2008 年國家衛生研究院提供之全民健

康保險資料庫 2000 年 100 萬人承保抽樣歸人檔。研究期間始於 1997 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日，為期 12 年。本研究使用門診處方及治療明細檔 (CD)、住院醫療費用清單明細檔 (DD)、承保資料檔 (ID)、門診處方醫令明細檔 (OO)、住院醫療費用醫令清單明細檔 (DO)、特約藥局處方及調劑明細檔 (GD)、特約藥局處方調劑醫令檔 (GO) 及藥品主檔 (Drug)。

首先將門診處方及治療明細檔與承保資料檔連結，取得較詳細的人口資料，透過加、退保日期建構以 1997 年人口為世代族群。以門診處方及治療明細檔中的國際疾病分類號三欄位中，任一欄位舉凡出現欲分析疾病便擷取之。將 1997 年建立之歷年門診就醫記錄與門診處方醫令明細檔依費用年月、申報類別、醫事機構代號、申報日期、案件分類及流水號欄項串連，並且擷取西醫門診案件分類為西醫慢性病(代號 04)、慢性病連續處方調劑 (08) 和西醫其他專案 (09) 記錄，將可能使用健康保險特約藥局的就醫記錄與特約藥局處方及調劑明細檔和特約藥局處方調劑醫令檔串連，擷取特約藥局案件分類為一般處方調劑 (代號 1) 和慢性病連續處方調劑 (2) 記錄，再利用藥品代碼串連藥品主檔，形成以 1997 年為世代之完整門診就醫及藥事記錄。

排除性別不詳記錄，依性別和年齡別分層分析，年齡別分為小於 15 歲、15-19 歲、20-39 歲、40-64 歲和大於 65 歲，計算 1997 年世代

氣喘及白內障之盛行、發生趨勢。類固醇的暴露以劑型和造成副作用的類型分類，暴露劑型包括吸入性、口服、肌肉或血管注射劑、鼻噴劑及點眼液（膏）劑型，再依副作用類型分為全身性和局部性類固醇藥物，其中吸入性、口服、肌肉或血管注射劑為全身性類固醇藥物，而鼻噴劑、點眼液（膏）屬於局部性類固醇藥物。

在氣喘患者與非氣喘患者發生白內障之風險分析中，針對 50 歲以上人口進行分層分析，年齡層分三層分別為 50-59 歲、60-69 歲和大於 70 歲，透過研究期間門診、特約藥局處方記錄，依有無使用全身性、局部性或使用以上兩種類固醇治療討論類固醇暴露情形。而在氣喘患者吸入性類固醇藥物使用與否發生白內障風險的分析中，由於研究對象為 1997 年世代之氣喘新發生族群，因此將年齡層依序分為小於 40 歲、40-64 歲和大於 65 歲，利用收錄對象之身分證轉碼代碼將歷年門診、特約藥局與住院處方記錄連接，排除氣喘收錄前已使用任何劑型之類固醇，並排除追蹤期間非氣喘診斷下使用類固醇治療者。最後以吸入性或口服類固醇的使用記錄，連結藥品主檔，分別計算研究追蹤期間之累積劑量，分析在不同劑型之類固醇累積劑量下白內障發生的風險。

## 第五節 資料統計與分析

資料整理完成後，先分析研究期間氣喘、白內障患者的年代別就醫趨勢，以 1997 年世代人口為追蹤對象，計算各年度之氣喘、白內障盛行人數和發生人數，以性別、年齡分層校正 1998-2008 年間歷年標準化盛行率和發生率。資料分析接著比較氣喘世代和非氣喘世代的人口因子、類固醇暴露之劑型及共病症之分布，以鑑別可能的相關因子，以卡方檢定氣喘與非氣喘世代特徵之差異性。並計算氣喘世代與非氣喘世代之白內障發生密度 (incidence density)，以 Kaplan-Meier 預估白內障之發生函數，繪製氣喘世代及非氣喘世代發生白內障之存活曲線，利用對數檢定 (log-rank test) 比較兩世代白內障發生機率有無統計上顯著差異。最後以 Cox 正比例涉險模式 (Cox proportional hazard regression) 考量影響氣喘與非氣喘世代白內障發生之相關因子，計算其危害比 (hazard ratio) 和檢定有無統計上顯著差異，並控制可能的干擾因子，進而分析使用頻數的相關，觀察否有劑量效應。

另一部分之分析只觀察氣喘患者，依據患者是否使用類固醇藥物治療氣喘，分成類固醇使用世代和無使用世代，追蹤到 2008 年並比較兩世代之白內障發生率。在吸入性類固醇之使用與否與白內障發生的分析中，亦以相同方式進行檢定，而類固醇暴露處方劑量方面，計算

研究期間各劑型之累積類固醇劑量，以三分位法選取各類固醇累積劑量之切點。本研究以 SAS for Windows 9.2 版軟體進行統計分析，以  $p < 0.05$  為統計顯著值。



## 第四章 研究結果

### 第一節 研究世代之氣喘、白內障就醫趨勢

表一為 100 萬人承保抽樣歸人檔中，以 1997 年已納保者為研究世代之人口組成，總人口為 919,338 人，男性人口較女性人口多，為總人口的 51.3%，由 1997 年齡結構觀察，大於 65 歲老年人口已超過 7%，為世界衛生組織定義之老化中的社會（aging society）。

表一、全民健保百萬歸人檔 1997 年世代人口組成

Age years	Male		Females		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
<15	106671	22.6	98322	21.9	204993	22.3
15-19	42799	9.08	40890	9.13	83689	9.10
20-39	164837	35.0	159185	35.5	324022	35.3
40-64	115824	24.6	114835	25.6	230659	25.1
≥65	41160	8.73	34815	7.77	75975	8.26
Total	471291	51.3	448047	48.7	919338	

## 歷年氣喘就醫趨勢

利用建立的 1997 年世代人口，進行氣喘盛行率和發生率的長期追蹤，表二為 1998-2008 年經性別、年齡標準化之全人口氣喘盛行率及發生率，氣喘標準化盛行率和發生率於 1998 年分別為每千人口 65.6 和 25.7 人，兩者於 1998-2000 年期間大幅降低，無論氣喘之盛行或發生皆為下降趨勢；於 2008 年氣喘標準化盛行率為 25.6 每千人口，男、女盛行率分別為 24.0、27.2 每千人口，歷年女性氣喘標準化發生率皆高於男性，於 2008 年氣喘標準化發生率為每千人口 4.78 人，男、女發生率分別為每千人口 4.32、5.24 人。擷取 1998 年氣喘新發生人數，計算該年度氣喘性別、年齡別發生率，圖四顯示氣喘好發於孩童和老人族群，發生率分別為 34.9 和 47.2 每千人口，孩童進入青春期中後發生率便大幅下降，於中年發生率又再度攀升。男孩在孩童時期較女孩有較高的氣喘發生率，男孩氣喘發生率為女性的 1.12 倍，而女性於成年後有較高的氣喘發生率，然而男女性趨勢交叉在 65 歲以後。

表二、1998-2008 年全民健保 1997 年世代經性別、年齡標準化之氣喘盛行率及發生率 (/1000)

	Prevalence						Incidence					
	Males		Females		Total		Males		Females		Total	
	No.	Prevalence rate	No.	Prevalence rate	No.	Prevalence rate	No.	SIR*	No.	SIR*	No.	SIR*
1998	30716	67.1	27883	64.0	58599	65.6	11548	25.1	11538	26.4	23086	25.7
1999	21708	48.7	19608	45.8	41316	47.3	6542	14.5	6644	15.4	13186	15.0
2000	15494	35.4	14185	33.6	29679	34.5	3778	8.52	4054	9.52	7832	9.01
2001	14735	34.5	13496	32.6	28231	33.6	3526	8.13	3580	8.54	7106	8.34
2002	12881	30.8	12045	29.6	24926	30.2	3009	7.09	3177	7.66	6186	7.37
2003	11700	28.3	11043	27.4	22743	27.8	2489	5.91	2627	6.42	5116	6.17
2004	11430	27.9	11030	27.5	22460	27.7	2343	5.63	2548	6.26	4891	5.94
2005	11584	28.5	11542	29.0	23126	28.7	2299	5.57	2615	6.48	4914	6.02
2006	10145	25.2	10579	26.8	20724	26.0	1843	4.51	2176	5.39	4019	4.95
2007	10136	25.3	10888	27.8	21024	26.6	1925	4.75	2255	5.63	4180	5.19
2008	9476	24.0	10569	27.2	20045	25.6	1740	4.32	2083	5.24	3823	4.78

\* Standardized incidence rate, SIR



## 歷年白內障就醫及進行白內障手術之趨勢

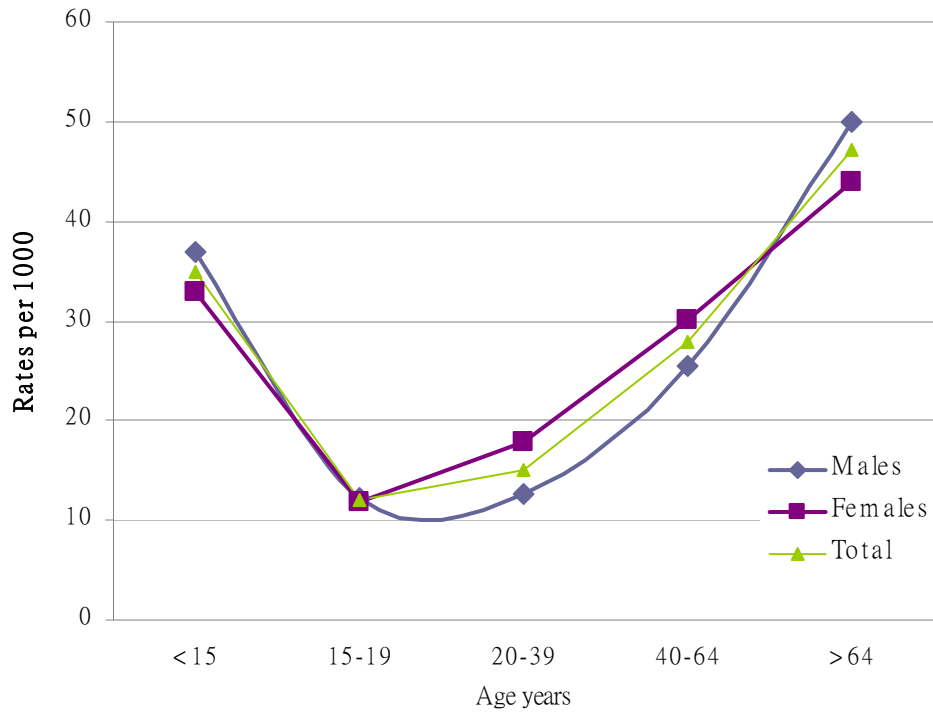
表三為 1998-2008 年經性別、年齡標準化之 1997 年世代白內障盛行率及發生率，白內障標準化盛行率和發生率於 1998 年分別為每千人口 28.5 和 12.2 人。白內障盛行率於研究期間持續上升，在 2008 年標準化盛行率為每千人口 45.6 人；白內障發生趨勢則和盛行情形相異，於研究期間白內障發生率有些微下降之趨勢，仍維持約每千人口 10 人，此外歷年女性白內障標準化盛行率及發生率都較男性高。圖五為歷年 1997 年世代白內障就醫及手術經性別、年齡校正之發生率，白內障手術率由 1998 年 1.5 人每千人口，於兩年間白內障手術人口快速成長約 3 倍，於 2000 年後降為每千人口約 3.7 人。

圖六為以 1998 年新發生白內障計算該年度之性別、年齡別白內障發生率，其白內障性別與年齡別發生情形經卡方檢定具差異性 ( $p < 0.0001$ )，發生率隨年齡而增且女性有較高之發生率，在 40 歲以下族群發生率每千人口僅不到 1 人，於 40-64 歲族群中增加至每千人口 16.2 人，65 歲以上之年長族群發生率高達每千人口 78.2 人。該年度白內障手術發生率趨勢與白內障發生率相似，白內障手術主要發生在大於 65 歲族群。

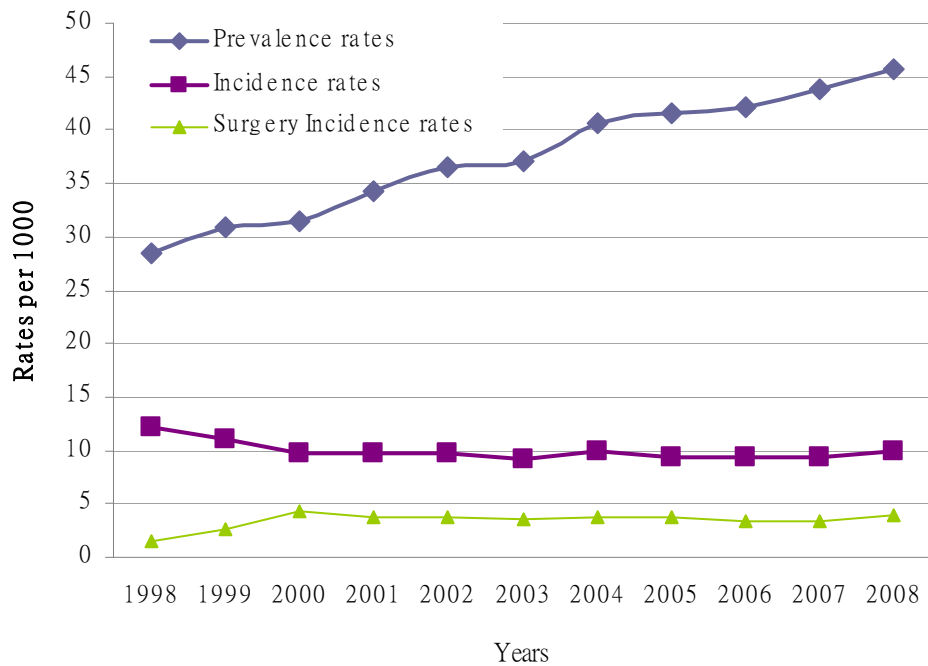
表三、1998-2008 年全民健保 1997 年世代經性別、年齡標準化之白內障盛行率及發生率 (/1000)

	Prevalence						Incidence					
	Males		Females		Total		Males		Females		Total	
	No.	Prevalence rate	No.	Prevalence rate	No.	Prevalence rate	No.	SIR*	No.	SIR*	No.	SIR*
1998	10283	24.2	13509	33.1	23792	28.5	4586	10.7	5686	13.8	10272	12.2
1999	10793	26.6	13989	35.4	24782	30.9	4113	10.0	4909	12.2	9022	11.1
2000	10560	27.4	13524	35.5	24084	31.4	3591	9.13	4039	10.4	7630	9.75
2001	11061	30.2	14073	38.3	25134	34.2	3462	9.20	3907	10.3	7369	9.76
2002	11515	32.1	14911	41.2	26426	36.6	3320	8.92	4000	10.7	7320	9.80
2003	11532	32.3	15026	41.8	26558	37.1	3121	8.42	3676	9.83	6797	9.12
2004	12443	34.9	16633	46.4	29076	40.7	3335	8.99	4020	10.8	7355	9.87
2005	12705	35.7	16949	47.5	29654	41.6	3188	8.57	3762	10.1	6950	9.33
2006	12709	35.8	17239	48.5	29948	42.2	3160	8.50	3746	10.0	6906	9.27
2007	13110	37.0	18000	50.8	31110	43.9	3213	8.65	3800	10.2	7013	9.41
2008	13469	38.0	18856	53.3	32325	45.6	3401	9.13	4042	10.8	7443	9.96

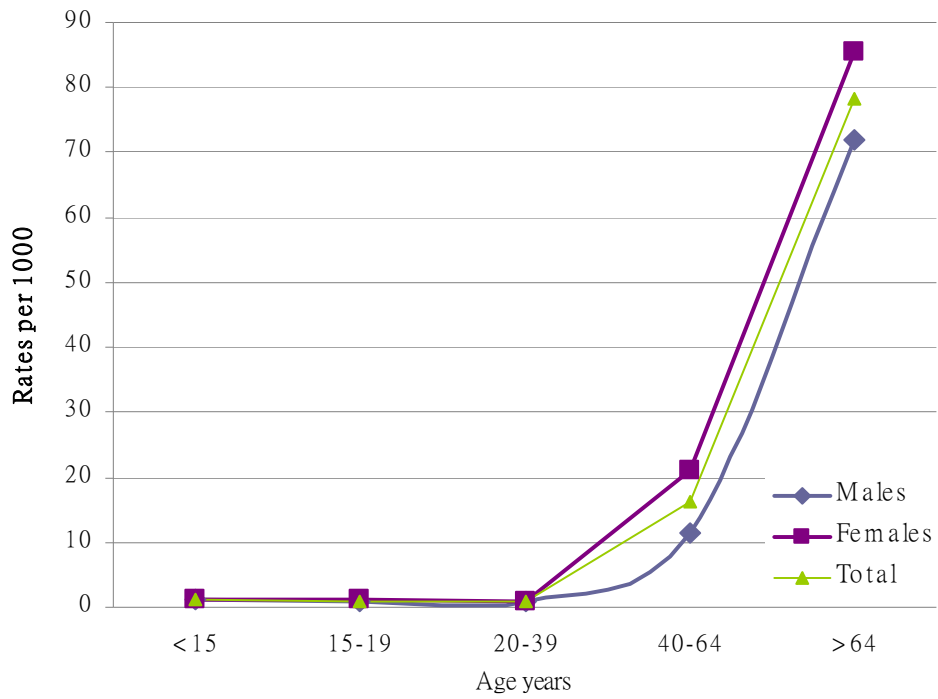
\* Standardized incidence rate, SIR



圖三、1998年全民健保1997年世代之氣喘性別、年齡別發生率



圖四、歷年全民健保1997年世代標準化之白內障就醫趨勢及手術發生率 (/1000)

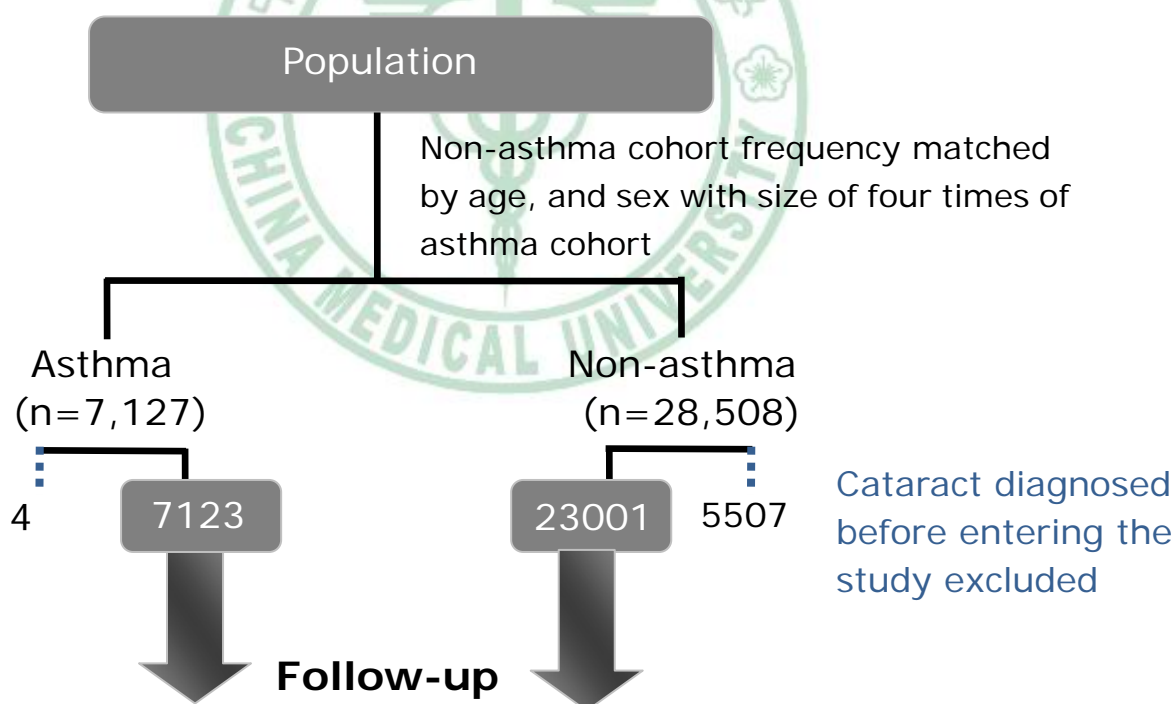


圖五、1998 年全民健保全人口世代之白內障性別、年齡別發生率



## 第二節 2000-2001 年氣喘與非氣喘世代白內障發生特徵

在 1997 年研究世代中，以 2000-2001 年間 50 歲以上在保者為追蹤對象，在研究期間依有無氣喘分為氣喘世代及非氣喘世代，追蹤兩世代之白內障發生情形。2000-2001 年間 50 歲以上氣喘就醫人數共有 7,127 人，配對之非氣喘族群為 28,508 人，排除追蹤對象在研究收錄前已為白內障患者，最後參與追蹤之氣喘族群和非氣喘族群人數分別為 7123、23,001 人。



圖六、氣喘與非氣喘族群世代收錄過程

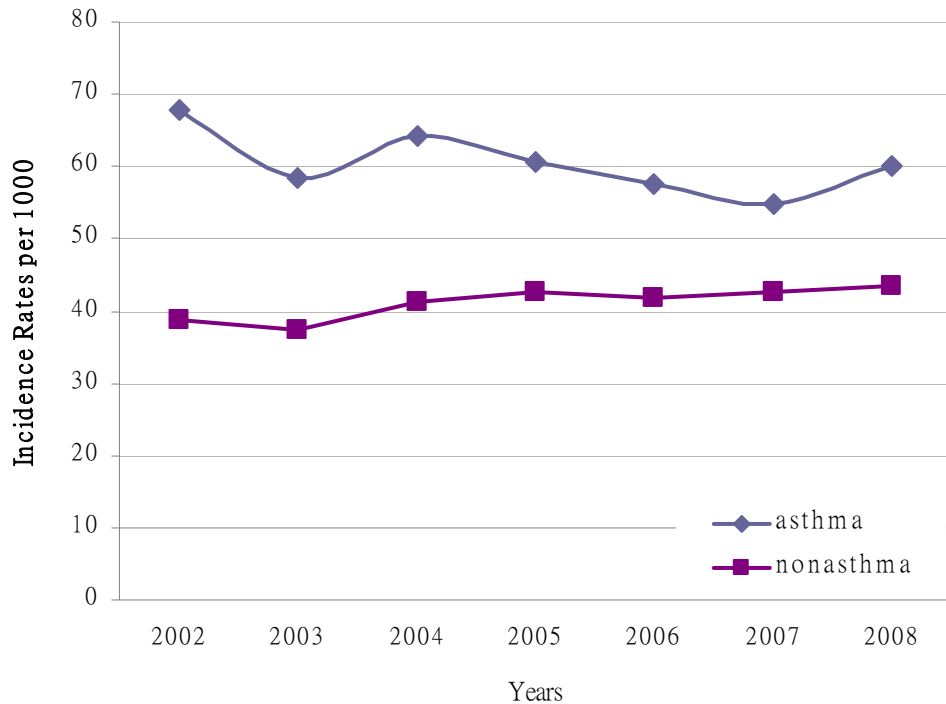
表四為重疊病例對照研究收錄之氣喘、非氣喘族群人口學特徵，雖然非氣喘族群世代經過性別、年齡頻數配對選取。但排除部分人口在研究收錄前已被診斷為白內障對象後，氣喘與非氣喘族群世代之年齡別分布仍呈現差異( $p < 0.0001$ )。全研究族群主要為 50-59 歲人口組成。此外兩族群在類固醇暴露、共病症之糖尿病、高血壓以及痛風皆有顯著差異性存在。兩族群世代未暴露類固醇比例分別為 5.01%、22.8%，顯然氣喘族群類固醇暴露比例較非氣喘族群高，此外氣喘族群亦有較高比例的共病症。

圖八顯示在 2002-2008 年間歷年白內障發生率，氣喘世代趨於下降，而非氣喘族群世代則持平；氣喘世代白內障的發生率較非氣喘世代高，兩世代白內障發生率差異有下降之趨勢；氣喘和非氣喘世代在 2002-2008 年間白內障平均發生率分別為每千人口 60.5、41.1。

表四、2000-2001 年氣喘與非氣喘世代人口學特徵

	Asthma (n=7123)		Non-asthma (n=23001)		P value*
	No.	%	No.	%	
Sex					0.21
Male	3652	51.3	11989	52.1	
Female	3471	48.7	11012	47.9	
Age years					<0.0001
50-59	2849	40.0	10822	47.5	
60-69	2268	31.8	7215	31.4	
≥70	2006	28.2	4964	21.6	
Steroid use					<0.0001
Non-exposed	357	5.01	5237	22.8	
Exposed					
Systemic	2504	35.2	6662	29.0	
Topical	269	3.78	2767	12.0	
Both	3993	56.1	8335	36.2	
Diabetes mellitus					<0.0001
No	5862	82.3	19582	85.1	
Yes	1261	17.7	3419	14.9	
Hypertension					<0.0001
No	3888	54.6	15173	66.0	
Yes	3235	45.4	7828	34.0	
Glaucoma					0.03
No	6993	98.2	22665	98.5	
Yes	130	1.83	336	1.46	
Gout					<0.0001
No	6099	85.6	20805	90.5	
Yes	1024	14.4	2196	9.55	

\* Chi-square test



圖七、2002-2008 年氣喘與非氣喘世代之白內障發生率 (/1000)

表五為氣喘與非氣喘世代在研究期間之白內障發生密度，發生率比為 1.48，兩世代之女性白內障發生率都較男性高；年齡別白內障發生率以 60-69 歲的研究族群白內障發生率最高，氣喘和非氣喘世代之發生率分別為 94.2 和 67.3 每千人年。不論類固醇暴露，氣喘世代均有較高的白內障發生率，其中以氣喘世代使用局部性類固醇者最高 (96.7/1000 人年)，其次為氣喘世代中無暴露類固醇者相對於有暴露者，有較高的白內障發生率，及便兩世代在無類固醇暴露下，氣喘世代發生白內障的發生率是非氣喘世代的 2.0 倍最高；而局部性類固醇的使用則有較高的白內障發生率可在兩世代觀察。在共病情況中，患有青光眼者有較高的白內障發生率，其次為糖尿病，在氣喘世代白內



障發生率分別為每千人口 145.8、85.1，而在非氣喘世代白內障發生率分別為 96.6、67.5 每千人口。在氣喘世代中無論性別、年齡別、類固醇暴露及共病情形氣喘發生率皆大於非氣喘世代。

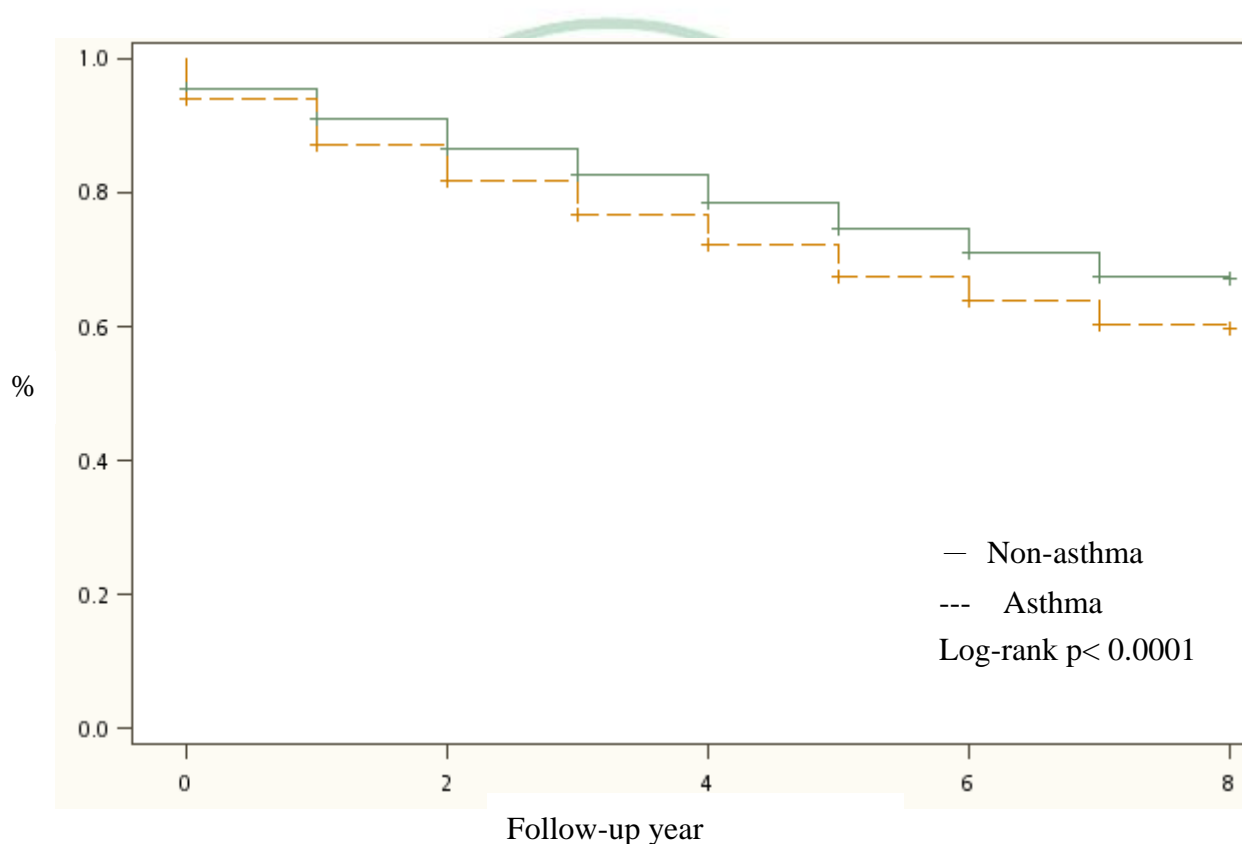
表五、氣喘與非氣喘世代於研究期間白內障粗發生率(/1000 人年)

	Asthma			Non-asthma			Rate ratio	95%CI
	Cases	Py*	Rate	Cases	Py*	Rate		
Sex								
Male	1319	21099.0	62.5	3482	83312.9	41.8	1.50	(1.40-1.59)
Female	1521	19913.3	76.4	3930	74894.6	52.5	1.46	(1.03-1.54)
Both	2840	41012.3	69.2	7412	158207.5	46.8	1.48	(1.42-1.54)
Age years								
50-59	853	18650.5	45.7	2423	82143.2	29.5	1.55	(1.43-1.68)
60-69	1163	12352.5	94.2	3118	46348.7	67.3	1.40	(1.31-1.50)
≥70	824	10009.3	82.3	1871	29715.6	63.0	1.31	(1.20-1.42)
Steroid use								
Non-exposed	136	1722.5	79.0	1374	34791.3	39.5	2.00	(1.68-2.38)
Exposed	2704	39289.8	68.8	6038	123416.2	48.9	1.41	(1.34-1.47)
Systemic	899	13938.8	64.5	1896	46984.8	40.4	1.60	(1.48-1.73)
Topical	132	1364.8	96.7	1115	17903.5	62.3	1.55	(1.30-1.86)
Both	1673	23986.2	69.7	3027	58527.9	51.7	1.35	(1.27-1.43)
DM**	590	6930.5	85.1	1472	21816.6	67.5	1.26	(1.15-1.39)
HTN***	1346	18555.1	72.5	2810	52942.3	53.1	1.37	(1.28-1.46)
Glaucoma	88	603.7	145.8	189	1957.3	96.6	1.51	(1.17-1.94)
Gout	423	5951.6	71.1	757	15258.2	49.6	1.43	(1.27-1.61)

\*Person-years, Py; \*\*Diabetes mellitus, DM; \*\*\* Hypertension, HTN

### 第三節 氣喘與非氣喘世代白內障發生風險

以 Kaplan-Meier 檢視氣喘與非氣喘世代於研究期間之白內障發生機率，繪製八年追蹤期間之白內障發生機率如圖九所示，氣喘世代有較高的白內障發生百分比相較於非氣喘族群，利用對數等級檢定比較兩世代白內障發生機率有統計上顯著差異 ( $p < 0.0001$ )。



圖八、追蹤期間氣喘與非氣喘世代未發生白內障之百分分布

利用 Cox 正比例涉險模式考慮其他可能影響氣喘與非氣喘世代白內障發生之因子，表六為將性別、年齡別、類固醇暴露類型和共病症進行單變項 Cox 正比例涉險模式分析結果顯示：氣喘世代發生白內障風險為非氣喘世代之 1.48 倍，性別為女性發生白內障風險顯著為男性的 1.25 倍；在年齡分層分析中以 50-59 歲為參考組，大於 60 歲者有較高的風險發生白內障；此外凡暴露類固醇者都有較高的白內障發生風險，其白內障發生風險為未曾使用者之 1.30 倍，達統計顯著性 ( $p < 0.0001$ )。依類固醇暴露類型進行分析，全身性類固醇、局部性類固醇及使用以上兩者類固醇者有較高風險發生白內障，其中以局部性類固醇使用有最高的風險發生白內障，發生白內障風險為未使用之 1.57 倍，除全身性類固醇 ( $p = 0.32$ ) 外其他類型之類固醇暴露皆有顯著差異性存在 ( $p < 0.0001$ )。在共病症分析中，患有糖尿病、高血壓、青光眼和痛風都會顯著增加白內障發生之風險 ( $p < 0.0001$ )，其中青光眼發生風險高達 2.14 倍相較於非青光眼者。

利用逐步選取變項方式萃取符合納入模式之變項，模式納入變項分別為：氣喘世代與否、性別、年齡、類固醇暴露類型、糖尿病及青光眼，選取以上變項進行多變項 Cox 正比例涉險模式分析。表七為 Cox 正比例涉險模式檢定氣喘與非氣喘世代發生白內障之危害風險之多變項分析，氣喘世代經其他變項校正下發生白內障風險為非氣喘世代之 1.36 倍 (95%信賴區間: 1.30-1.42)，性別為女性發生白內障風險是男性的 1.37 倍 (95%信賴區間: 1.31-1.42)，年齡大於 60 歲者白內障發生風險顯著的增加，此外類固醇暴露情況以局部性或局部性和全身性類固醇均曾使用者比無暴露類固醇者顯著地加發生白內障之風險，其危害比分別為 1.60 (95%信賴區間: 1.48-1.72)、1.35 (95%信賴區間: 1.27-1.43)，然而與全身性類固醇暴露無顯著( $p = 0.62$ )，在糖尿病共病情形下發生白內障的風險為未發生糖尿病之 1.38 倍，而青光眼共病情況下與白內障的發生是無青光眼之 1.82 倍。

表六、單變項 Cox 正比例涉險模式分析發生白內障之危害風險

Risk factors	Hazard risk	95%CI	P value
Sex (female versus male)	1.25	(1.20-1.30)	<0.0001
Age years	1 (Ref)		
50-59			
60-69	2.25	(2.15-2.35)	<0.0001
≥70	2.09	(1.99-2.20)	<0.0001
Non-exposed	1 (Ref)		
Exposed	1.30	(1.23-1.37)	<0.0001
Systemic	1.11	(1.04-1.18)	0.32
Topical	1.57	(1.45-1.69)	<0.0001
Both	1.38	(1.30-1.46)	<0.0001
Asthma (yes versus no)	1.48	(1.42-1.55)	<0.0001
DM* (yes versus no)	1.49	(1.42-1.57)	<0.0001
HTN** (yes versus no)	1.22	(1.17-1.27)	<0.0001
Glaucoma (yes versus no)	2.14	(1.90-2.41)	<0.0001
Gout (yes versus no)	1.09	(1.03-1.16)	0.005

\* Diabetes mellitus, DM; \*\* Hypertension, HTN

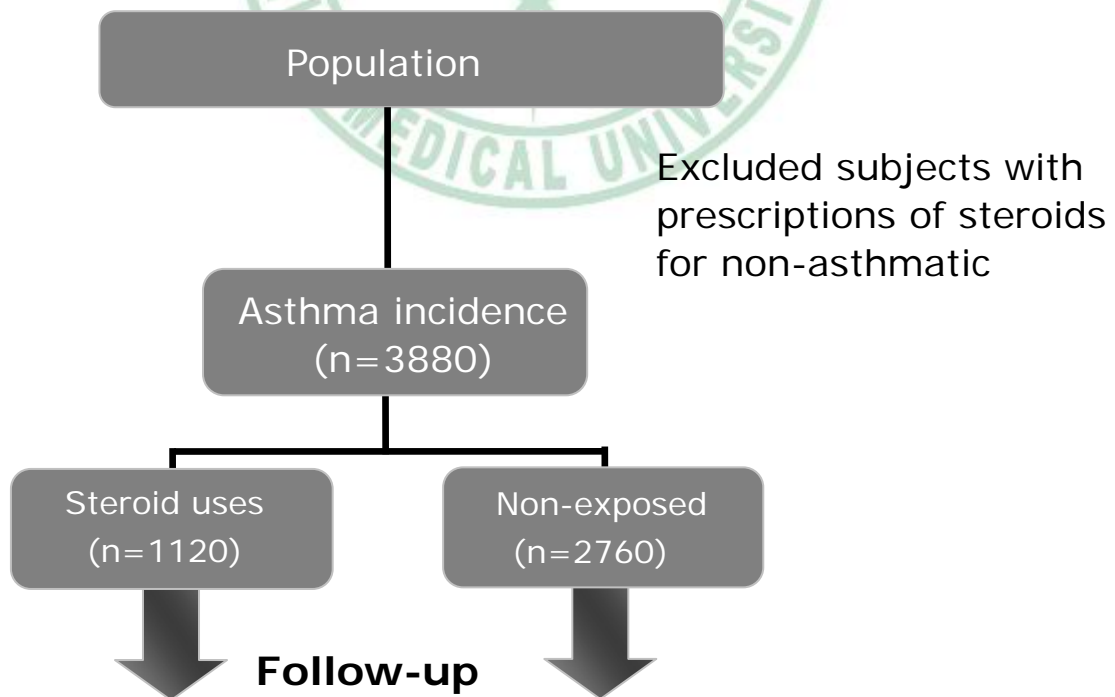
表七、多變項 Cox 正比例涉險模式分析發生白內障之危害風險

Risk factors	Hazard risk	95%CI	P value
Sex (female versus male)	1.37	(1.31-1.42)	<0.0001
Age years	1 (Ref)		
50-59			
60-69	2.35	(2.25-2.46)	<0.0001
≥70	2.32	(2.20-2.45)	<0.0001
Non-exposed	1 (Ref)		
Exposed			
Systemic	1.04	(0.98-1.11)	0.62
Topical	1.60	(1.48-1.72)	<0.0001
Both	1.35	(1.27-1.43)	<0.0001
Asthma (yes versus no)	1.36	(1.30-1.42)	<0.0001
DM* (yes versus no)	1.38	(1.31-1.45)	<0.0001
Glaucoma (yes versus no)	1.82	(1.61-2.05)	<0.0001

\* Diabetes mellitus, DM

#### 第四節 1998-2008 年間新氣喘患者類固醇治療與白內障發生特徵

在 1997 年研究世代中，以 1998-2008 年間新診斷為氣喘者為追蹤對象，排除氣喘診斷前已被診斷為白內障和在非氣喘治療下使用任何劑型之類固醇，依研究期間類固醇氣喘治療使用之有無分為類固醇使用世代及無使用世代，追蹤白內障發生情形至 2008 年。於 1998-2008 年間新診斷氣喘者有 113,816 人，排除 13,583 人於氣喘收錄前已診斷為白內障患者，和非氣喘門診、住院就醫下使用其他類固醇製劑後，氣喘世代剩下 3,880 人，其中使用類固醇世代為 1,120 人，未暴露任何類固醇世代為 2,760 人。



圖九、氣喘使用類固醇世代與無使用世代之收錄過程

表八為類固醇使用世代與無使用世代之特徵，兩世代除在年齡及高血壓之共病症有顯著差異，兩世代研究收錄的男性比例均較高，年齡組成均以小於 40 歲為多，暴露組較年輕，小於 40 歲者有最高的暴露百分比達五成，大於 65 歲以上者暴露率最低僅不到 2 成，但不使用類固醇的非暴露組中有較高糖尿病、高血壓和痛風百分比。

表八、1998-2008 年氣喘使用類固醇世代與無使用世代之人口學特徵

	Non-exposed (n=2760)		Exposed (n=1120)		P value*
	No.	%	No.	%	
Sex					0.42
Males	1670	60.5	662	59.1	
Females	1090	39.5	458	40.9	
Age yrs					<0.0001
<40	1383	50.1	611	54.6	
40-65	872	31.6	381	34.0	
≥65	505	18.3	128	11.4	
Comorbidities					
Diabetes mellitus					
No	2587	93.7	1057	94.4	0.45
Yes	173	6.27	63	5.63	
Hypertension					0.0003
No	2252	81.6	968	86.4	
Yes	508	18.4	152	13.6	
Glaucoma					0.73
No	2752	99.7	1116	99.6	
Yes	8	0.29	4	0.36	
Gout					0.19
No	2641	95.7	1082	96.6	
Yes	119	4.31	38	3.39	

\* Chi-square test

為了解性別、年齡別之類固醇暴露情形，固將類固醇依吸入性、口服和兩者同時使用之劑型整理成表九，在類固醇暴露之劑型中，主要以口服劑型為主占所有暴露之七成，無論年齡皆以口服類固醇為主要暴露，在本研究欲討論之吸入性類固醇暴露為 179 人，其中 65 歲以上老人使用率僅 16%。

表九、1998-2008 年氣喘使用類固醇世代之性別、年齡別暴露情形

Any use	Exposed (n=1120)					
	Males		Females		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Inhaled (n=179)</b>						
<40	54	55.1	37	45.7	91	50.8
40-64	32	32.7	35	43.2	67	37.4
≥65	12	12.2	9	11.1	21	11.7
<b>Oral (n=801)</b>						
<40	287	60.4	160	49.1	447	55.8
40-64	132	27.8	127	39.0	259	32.3
≥65	56	11.8	39	12.0	95	11.9
<b>Inhaled &amp; Oral (n=140)</b>						
<40	49	55.1	24	47.1	73	52.1
40-64	34	38.2	21	41.2	55	39.3
≥65	6	6.74	6	11.8	12	8.57



表十為依類固醇暴露之有無，分別計算兩世代之發生率，無論類固醇暴露與否，女性均有較高的白內障發生率，尤其是類固醇使用者比男性高（7.50 vs. 4.43 /1000 人年），白內障發生率隨年齡而增。此外除年齡小於 40 者，類固醇暴露世代無論在性別、年齡別大於 40 歲、共病症皆較暴露世代有較高的發生率發生白內障。

表十、1998-2008 年氣喘使用類固醇世代與無使用世代之白內障粗發生率 (/1000 人年)

	Steroid-exposure						Rate ratio	95% CI
	Yes			No				
	Cases	Py*	Rate	Cases	Py*	Rate		
<b>Sex</b>								
Male	18	4059.1	4.43	43	10548.1	4.08	1.09	(0.63-1.89)
Female	20	2666.9	7.50	34	6882.1	4.94	1.52	(0.87-2.64)
Both	38	6726.0	5.65	77	17430.2	4.42	1.28	(0.87-1.89)
<b>Age (years)</b>								
<40	1	4073.2	0.25	4	9726.4	0.41	0.60	(0.07-5.34)
40-64	23	2072.6	11.1	37	5327.7	6.94	1.60	(0.95-2.69)
≥65	14	580.1	24.1	36	2376.1	15.2	1.59	(0.86-2.95)
<b>Comorbidities</b>								
DM**	9	371.3	24.2	17	993.5	17.1	1.42	(0.63-3.18)
HTN***	18	784.8	22.9	38	2838.9	13.4	1.71	(0.98-3.00)
Glaucoma	1	14.4	69.4	0	44.86	0	6.22 <sup>†</sup>	(0.21-185.5)
Gout	4	203.7	19.6	7	756.0	9.26	2.12	(0.62-7.24)

\*Person-years, Py; \*\*Diabetes mellitus, DM; \*\*\* Hypertension, HTN

<sup>†</sup> cases add 0.5 to calculate the rate ratio

## 第五節 新氣喘患者吸入性類固醇治療有無與白內障發生風險

利用 Cox 正比例涉險模式考慮其他可能影響氣喘新診斷患者類固醇使用世代與無使用世代之白內障發生因子，表十一為將性別、年齡別、類固醇暴露類型和共病症進行單、多變項 Cox 正比例涉險模式分析，單變項分析結果顯示：女性發生白內障的危害風險雖高於男性，但無統計顯著性( $p = 0.11$ )，此外白內障發生風險隨年齡而增，由 40-64 歲 22.2 的風險顯著增加至 65 歲以上的 45.9。在類固醇整體暴露而言，曾暴露吸入性、口服或均曾使用以上兩者劑型類固醇之氣喘患者，較無暴露類固醇者有較高風險發生白內障，其中又以口服類固醇的使用發生白內障的風險最高，曾使用兩者劑型類固醇者次之，吸入性類固醇的使用反而對白內障的發生有保護作用，可降低五成的危害風險，雖然暴露情形在單變項分析中皆不顯著。在所有探討的共病症，除青光眼的危害比不顯著外，其他的共病症皆會增加發生白內障風險，以高血壓的風險增加最為強烈，發生白內障風險為非高血壓患者的 5.32 倍(95%信賴區間: 3.69-7.67)。

利用逐步選取變項方式萃取變項進入多變項分析，在多變項分析中未收錄青光眼和痛風之共病症，分析結果和單變項分析一致，經過多因子校正下，口服類固醇的使用發生白內障的風險顯著的增加，其

發生風險為未使用之 1.98 倍(95%信賴區間: 1.19-2.74)。

表十一、Cox 正比例涉險模式分析 1998-2008 年氣喘使用類固醇世代

與無使用世代之單變項和多變項白內障危害風險

	Crude rate(%)	Unadjusted hazard risk			Adjusted hazard risk		
		HR*	95%CI	P value	HR*	95%CI	P value
<b>Sex</b>							
Male	2.62	1(Ref)			1(Ref)		
Female	3.49	1.35	(0.94-1.95)	0.11	1.24	(0.86-1.79)	0.25
<b>Age (years)</b>							
<40	0.25	1(Ref)			1(Ref)		
40-64	4.79	22.2	(8.90-55.2)	<0.0001	17.4	(6.92-43.8)	<0.0001
≥65	7.90	45.9	(18.3-115.1)	<0.0001	31.2	(12.1-80.8)	<0.0001
<b>Exposure</b>							
Non-exposed	2.79	1(Ref)			1(Ref)		
Exposed	3.39	1.27	(0.86-1.87)	0.23	-		
Inhaled	1.12	0.52	(0.13-2.11)	0.36	0.51	(0.12-2.06)	0.34
Oral	4.00	1.41	(0.94-2.13)	0.10	1.81	(1.19-2.74)	0.006
Inhaled & oral	2.86	1.14	(0.42-3.12)	0.80	1.18	(0.43-3.23)	0.75
<b>Comorbidities (yes versus no)</b>							
Diabetes mellitus	11.0	4.86	(3.14-7.53)	<0.0001	1.98	(1.26-3.11)	0.003
Hypertension	8.48	5.32	(3.69-7.67)	<0.0001	1.85	(1.24-2.76)	0.003
Glaucoma	8.33	3.51	(0.49-25.1)	0.21	-		
Gout	7.01	2.55	(1.37-4.57)	0.003	-		

\* Hazard ratio, HR

為了解氣喘使用類固醇世代對無使用世代之類固醇暴露型態與發生白內障之相關，表十二計算類固醇總暴露劑量與白內障危害風險。無論在單變項或多變項分析，類固醇暴露劑量大於 100mg 者發生白內障風險是未服用類固醇者的近 2.5 倍，達統計顯著。表十三依類固醇劑型處方，計算其總暴露劑量及各類固醇暴露劑型下的白內障粗發生率。白內障發生率雖隨類固醇暴露總劑量而增，但吸入性類固醇使用之氣喘患者之白內障發生率卻遠低於未暴露者，僅口服類固醇總暴露劑量大於 90mg 下才有顯著的風險發生白內障，而在兩劑型皆使用族群中，反而在低劑量、高劑量暴露下有保護作用，中劑量暴露下有較高風險發生白內障，但不顯著性。在共病症結果顯示，糖尿病和高血壓之共病症會增加發生白內障之風險。亦以逐步選取變項方式進行 Cox 正比例涉險模式多變項分析，研究模式經其他因子校正下，仍出現與單變項相同之趨勢。

表十二、Cox 正比例涉險模式之單變項與多變項分析 1998-2008 年氣

喘類固醇使用累積劑量與白內障危害風險

		Unadjusted hazard risk			Adjusted hazard risk		
		HR*	95%CI	P value	HR*	95%CI	P value
Sex	Male	1(Ref)			1(Ref)		
	Female	1.35	(0.94-1.95)	0.11	1.25	(0.87-1.80)	0.23
Age (years)	< 40	1(Ref)			1(Ref)		
	40-64	22.2	(8.90-55.2)	<0.0001	17.0	(6.75-42.8)	<0.0001
	≥ 65	45.9	(18.3-115.1)	<0.0001	30.5	(11.8-78.9)	<0.0001
Exposure							
None		1(Ref)			1(Ref)		
Yes	< 20 mg	0.95	(0.48-1.90)	0.89	1.39	(0.69-2.79)	0.35
	20-99 mg	0.55	(0.54-1.26)	0.15	0.65	(0.28-1.49)	0.31
	≥ 100 mg	2.42	(1.52-3.85)	0.0002	2.48	(1.55-3.97)	0.0002
Comorbidities (yes versus no)							
Diabetes mellitus		4.86	(3.14-7.53)	<0.0001	1.89	(1.20-2.97)	0.006
Hypertension		5.32	(3.69-7.67)	<0.0001	1.83	(1.23-2.72)	0.003
Glaucoma		3.51	(0.49-25.1)	0.21	-		
Gout		2.55	(1.37-4.75)	0.003	-		

\* Hazard ratio, HR

表十三、Cox 正比例涉險模式之單變項與多變項分析 1998-2008 年氣

喘類固醇依劑型處方之使用累積劑量與白內障危害風險

		Crude rate(%)	Unadjusted hazard risk			Adjusted hazard risk		
			HR*	95%CI	P value	HR*	95%CI	P value
Sex	Male	2.62	1(Ref)			1(Ref)		
	Female	3.49	1.35	(0.94-1.95)	0.11	1.25	(0.87-1.81)	0.23
Age (years)	<40	0.25	1(Ref)			1(Ref)		
	40-64	4.79	22.2	(8.90-55.2)	<0.0001	16.7	(6.64-42.1)	<0.0001
	≥65	7.90	45.9	(18.3-115.1)	<0.0001	29.3	(11.3-75.8)	<0.0001
Exposure								
<b>Inhaled steroids</b>								
	None	2.79	1(Ref)			1(Ref)		
	< 20 mg	1.02	0.50	(0.12-2.03)	0.33	0.24	(0.02-2.54)	0.23
	≥ 20 mg	1.23	0.98	(0.36-2.67)	0.98	0.73	(0.16-3.24)	0.68
<b>Oral steroids</b>								
	None	2.79	1(Ref)			1(Ref)		
	< 90 mg	2.37	0.78	(0.43-1.40)	0.40	1.06	(0.59-1.92)	0.84
	≥ 90 mg	7.51	2.61	(1.64-4.15)	<0.0001	3.36	(2.03-5.55)	<0.0001
<b>Inhaled &amp; oral steroids (mg)</b>								
	None	2.79	1(Ref)			1(Ref)		
	ICS <40 & Oral <150	2.08	0.89	(0.12-6.34)	0.90	1.43	(0.87-23.7)	0.80
	ICS <40 & Oral ≥150	4.00	1.27	(0.18-9.10)	0.81	1.77	(0.10-30.9)	0.69
	ICS ≥40 & Oral <150	4.76	2.30	(0.32-16.5)	0.41	1.35	(0.11-16.4)	0.81
	ICS ≥40 & Oral ≥150	2.17	0.71	(0.09-5.09)	0.73	0.29	(0.02-3.57)	0.33
Comorbidities (yes versus no)								
	Diabetes mellitus	11.0	4.86	(3.14-7.53)	<0.0001	1.99	(1.27-3.13)	0.003
	Hypertension	8.48	5.32	(3.69-7.67)	<0.0001	1.89	(1.27-2.82)	0.002
	Glaucoma	8.33	3.51	(0.49-25.1)	0.21	-		
	Gout	7.01	2.55	(1.37-4.75)	0.003	-		

\* Hazard ratio, HR

## 第五章 討論

本研究為利用中央健康保險局全民健康保險資料庫討論氣喘患者吸入性類固醇的使用與白內障發生之相關。本研究結果顯示：在吸入性類固醇氣喘治療下之氣喘患者，其發生白內障的風險與無暴露之患者雖無顯著差異性，但暴露者有保護性作用存在；然而口服類固醇氣喘藥物高劑量的使用，則會顯著增加發生白內障的風險，若同時使用口服和吸入性類固醇氣喘藥物，發生白內障的危害較未曾暴露類固醇者高，其危害比介於單獨使用吸入性或口服類固醇氣喘藥物之間，雖未呈現顯著差可能是樣本數小。

過去白內障危險因子研究多著重於橫斷性調查，透過區域性醫療單位進行白內障診斷並配合問卷收集進行病例對照研究，問卷資料往往受限於回憶偏差而影響與白內障相關之結果。然而利用全民健康保險資料庫進行以人口族群為主的大型世代研究，有助於相關危險因子之釐清。

本研究首先利用長期追蹤之優勢，分析近十年我國氣喘和白內障就醫趨勢，分別以性別、年齡別校正 1998-2008 年之盛行率、發生率。在歷年氣喘就醫趨勢中，無論氣喘盛行率或發生率皆為下降現象，其原因可能與研究設計有關，本研究以 1997 年已在保者進行追蹤，期間

可能發病者在長達十年的追蹤期中已陸續發病，族群中可發生氣喘人數逐漸減少，最後造成發生率下降之因；此外透過氣喘衛教及醫療資源的普及，使國民能有效利用醫療資源，在氣喘徵候初期便接受醫療處置而有效控制氣喘，亦可因健康保健知識提升避免接觸誘發物，這些因素皆有助於降低氣喘盛行及發生。

由氣喘人口學發生特徵顯示，氣喘的發生與性別、年齡別有顯著差異性( $p < 0.0001$ )，氣喘於孩童及年長族群中有較高的發生率，在孩童時期的男孩氣喘發生率高於女孩，然而在青春期後女性有較高氣喘發生率相對於男性，於邁入 65 歲後又以男性好發生氣喘。其中發生率的轉變可能與性荷爾蒙分泌有關，男孩於青春期前呼吸道較小，易因刺激物引起呼吸道狹窄，於青春期後男孩氣道寬度改變<sup>62</sup>；而女孩經過青春期後，增加女性荷爾蒙的分泌，易導致支氣管過度反應以及過敏症狀發生<sup>63</sup>。

在歷年白內障標準化盛行率和發生率中，白內障盛行率於研究期間持續上升，在 2008 年標準化盛行率為每千人口 45.6 人，然而白內障發生率有些微下降之趨勢，仍維持約每千人口 10 人。於 1998 年白內障手術發生率僅每千人口 1.5 人，但在兩年間快速增長至每千人口 4.39，而後降為每千人口 3.7 人，造成迅速增降之因可能與健康保險開辦有關，過去被視為經濟負擔的白內障手術，自健保開辦後大幅提升



手術的可近性，再者白內障手術風險小、費時少，因此有較高的手術利用率，然而其中有許多非必要之手術，有鑑於此健保局於 1999 年後建立白內障手術審議制度，以杜絕不必要的白內障手術。由白內障人口學特徵顯示，女性無論在歷年白內障標準化盛行、發生率或白內障手術發生率都較男性高，白內障發生率及手術使用率隨年齡而增。

目前氣喘仍以抑制長期發炎反應治療為主，透過長效型乙型支氣管擴張劑及吸入性類固醇治療，可控制氣喘症狀和改善肺功能。雖然吸入性類固醇使用的類固醇劑量較輕，其潛在的副作用仍讓人擔心。本研究針對氣喘和非氣喘族群進行白內障風險之分析顯示，氣喘族群較非氣喘族群有較高比例的類固醇暴露率，在 Cox 正比例涉險模式分析中，暴露類固醇者發生白內障風險較未暴露者高，在全身性、局部性或合併兩類固醇的使用皆會增加白內障風險，然而單獨使用全身性類固醇增加的白內障風險較不顯著，此外氣喘族群較非氣喘族群好發生白內障，這個結果與過去文獻呈現一致性<sup>61, 64-66</sup>。

進而針對氣喘類固醇治療與否世代進行分析，研究結果發現氣喘患者類固醇治療會增加發生白內障之風險，雖未達統計顯著。經性別、年齡別、糖尿病、高血壓、青光眼和痛風等共病症校正，單獨使用口服或合併使用吸入性類固醇之氣喘患者，皆會增加發生白內障的風險，口服類固醇的使用顯著增加 81% 白內障發生風險 ( $p=0.006$ )；然

而單獨使用吸入性類固醇卻有近 50% 的保護作用發生白內障，但未達統計顯著。

由過去研究顯示口服類固醇使用可能增加後囊混濁型白內障的風險<sup>59</sup>，近期在澳洲藍山眼睛研究以人口為族群進行長期追蹤 10 年結果顯示<sup>64</sup>，長期使用口服或吸入性類固醇將有較高風險發生後囊混濁型和核心型白內障，此外同時使用兩者類固醇會顯著增加發生白內障的風險。在此研究中發現類固醇使用與氣喘呈高度相關，作者深入討論發現氣喘與核心型及後囊混濁型白內障有關，經多變相分析氣喘類固醇使用與白內障相關風險，僅與後囊混濁型白內障有顯著相關性存在。

除使用口服類固醇會增加白內障風險外，其他研究亦發現使用吸入性類固醇與白內障發生之相關<sup>59-61</sup>，而這項結果與本研究呈現不一致。由於過去研究多為英、美、澳洲等國之研究，未曾有過針對華人進行討論，研究族群間差異有可能造成疾病易感受性之不同。此外本研究族群年齡較過去發現使用吸入性類固醇與白內障相關之族群年輕，由於白內障被視為與老化相關之疾病，白內障在年輕族群的罹病率較低，因此較難發現其相關性，過去以青少年族群的研究中，亦無法發現吸入性類固醇與白內障之相關<sup>67</sup>。

表十四、本研究氣喘族群好發白內障之結果和其他研究的比較

文獻	研究對象	研究設計	結果
本研究	≥50 歲在保者 氣喘患者與非氣喘患者 平均年齡: 63 歲	世代研究 隨機選樣, 頻數配對	1) 氣喘患者白內障的發生較一般非氣喘患者, 氣喘患者顯著增加 48% 風險發生白內障; 經其他因子校正後仍具顯著, 風險降為 36% (p<0.0001) 2) 任何類固醇劑型暴露皆會增加白內障的風險, 類固醇使用顯著增加 30% 風險發生白內障
Jick SS et al., 2000 <sup>61</sup>	氣喘患者與非氣喘患者	世代研究	經性別、年齡校正, 使用吸入性類固醇與白內障發生有關, 可增加 30% 白內障發生風險
Wang JJ et al., 2009 <sup>64</sup>	≥49 歲澳洲藍山地區居民 平均年齡: 66.1 歲	世代研究	1) 氣喘患者與類固醇藥物使用呈現高度相關性(r=0.59) 2) 氣喘患者與白內障發生有關, 但氣喘患者類固醇使用與白內障相關性僅出現在: 經其他因子調整後, 使用類固醇藥物治療之氣喘族群發生後囊混濁型白內障風險顯著為未使用類固醇氣喘患者的 3.5 倍
Smeeth L et al., 2003 <sup>65</sup>	≥40 歲在保者 氣喘患者與非氣喘患者 平均年齡: 75 歲	病例對照研究 隨機選樣, 頻數配對	1) 氣喘與白內障發生有關, 增加 52% 白內障發生風險; 但經其他因子調整後僅增加 5% 風險, 無顯著性 2) 任何類固醇劑型暴露與白內障發生有關
Soriano JB et al., 2006 <sup>66</sup>	氣喘新診斷者與非氣喘患者 平均年齡: 29.8 歲	重疊病例對照世代研究 隨機選樣, 頻數配對	1) 氣喘與白內障發生有關, 顯著增加 46% 發生眼疾風險 2) 其中大於 65 歲氣喘患者, 發生白內障相對風險為非氣喘患者之 1.73 倍

表十五、本研究使用吸入性類固醇不增加白內障風險之結果和其他研究的比較

文獻	研究對象	研究設計	結果
本研究	氣喘新診斷者 平均年齡: 45 歲	回溯型世代研究	1) 氣喘患者使用類固醇藥物治療，增加 27% 風險發生白內障，但不顯著 (p=0.23) 2) 經其他因子校正下，氣喘患者單獨使用口服、或合併使用口服和吸入性兩劑型之類固醇，皆會顯著增加白內障發生風險，但單獨使用吸入性類固醇則不會
Cumming RG et al., 1999 <sup>59</sup>	≥49 歲澳洲藍山地區居民 平均年齡: 66.1 歲	橫斷性研究	1) 使用吸入性及口服類固醇有較高白內障盛行 2) 吸入性類固醇的終身使用與白內障風險呈劑量效應
Garbe E et al., 1998 <sup>60</sup>	≥70 歲在保者	病例對照研究 隨機選樣，頻數配對	長時間(>2 年)高劑量(≥1mg)使用吸入性類固醇，將增加進行白內障手術切除勝算，增加風險為未使用之 3.40 倍
Jick SS et al., 2000 <sup>61</sup>	氣喘患者 平均年齡:71.3 歲	重疊病例對照世代研究	1) 氣喘患者吸入性類固醇使用發生白內障的風險隨累積處方數、每日類固醇使用劑量而增; 每日類固醇使用劑量大於 0.5 mg 便增加發生白內障風險 2) ≥40 歲氣喘患者，吸入性類固醇累積處方數與白內障發生呈劑量效應的現象才較為明顯，但其結果無法在 <40 歲氣喘患者發現
Abuekteish et al., 1995 <sup>67</sup>	氣喘門診患者 平均年齡:12.2 歲	橫斷性研究	無法發現使用吸入性類固醇與白內障發生有關

雖然吸入性類固醇早在 1980 年代被察覺可能與白內障風險有關，此時吸入性類固醇早已在歐美國家氣喘臨床使用，而臺灣吸入性類固醇引入的時間較歐美國家晚。由謝等以健保資料庫分析氣喘患者處方型態<sup>68</sup>，目前氣喘治療藥物使用仍以口服氣喘藥物為大宗，達八成人人口，而吸入性藥物使用僅兩成，口服氣喘藥物使用率遠高於吸入性藥物的使用；在吸入性藥物使用情形中，又以乙型支氣管擴張劑為主(10.8%)，其次才為吸入性類固醇(7.9%)，在口服氣喘藥物中仍以乙型支氣管擴張劑使用最多(29.5%)，茶鹼製劑次之(28.1%)，接著才是口服類固醇(17.9%)。吸入性類固醇雖為我國氣喘診療建議用藥，目前臨床使用程度仍然偏低，在使用人數上偏少，使用時間較短情況下，造成研究結果與過去文獻異議之處。

根據國民健康局調查顯示<sup>69</sup>，我國白內障盛行率有上升的趨勢，於 2002 年 5.7% 增加至 2005 年 6.3%，50 歲以上中老年人口自述經醫師診斷為白內障者之比例為 21.1%，白內障比例隨年齡而增，於 50-59 歲、60-69 歲與 70-79 歲分別為 4.4%、22.9% 與 44.9%。根據石牌眼疾研究統計我國 65 歲以上老年人口白內障盛行率為 60.2%<sup>70</sup>，白內障為老年人首要之眼疾。

臨床氣喘治療多以長效型乙型支氣管擴張劑、白烯素調節劑合併吸入性類固醇控制氣喘，以降低吸入性類固醇的使用劑量。控制藥品

中類固醇治療氣喘的療效佳，兼具預防和治療之效果，於需要時才使用短效型乙型支氣管擴張劑。近年來以吸入性類固醇合併乙型支氣管擴張劑為主要治療方式，由於兩藥物療效具加成作用，亦可降低彼此使用量，讓藥物的副作用降至最低。雖然氣喘患者使用吸入性類固醇治療在本研究並不會增加白內障的風險，但氣喘患者本身有高風險發生白內障，任何類固醇之長期治療仍需擔心其潛在的副作用。



## 第六章 結論與建議

### 第一節 結論

利用全民健保資料庫分析我國歷年氣喘及白內障趨勢，經性別、年齡標準化，氣喘盛行和發生率及白內障發生率皆下降，而白內障盛行率有持續上升之現象。

氣喘世代顯著較非氣喘世代有較高風險發生白內障，雖然曾暴露類固醇者比未暴露者顯著高出風險發生白內障，但氣喘與否與白內障的相關經類固醇暴露情況調整過，氣喘仍為白內障發生之顯著危險因子。而類固醇暴露情形與白內障的相關，僅在局部性和全身性及局部性兩類固醇之使用下才具有顯著風險。

氣喘患者類固醇治療與白內障的發生，在單獨使用口服類固醇或吸入及口服兩類固醇使用下，才會增加發生白內障的風險，單獨使用吸入性類固醇並不會增加發生白內障之風險。在類固醇暴露累積劑量與白內障危害風險方面，只有高劑量口服類固醇使用下才會顯著增加白內障發生風險。

## 第二節 研究限制

### 一、 封閉世代經長期追蹤代表性降低

本研究利用大型人口為主的健康承保資料，以 1998 年納保者為世代進行 10 年的長期追蹤，雖然經過性別、年齡別校正歷年趨勢，樣本世代非動態世代，其代表性會隨追蹤時間增加而備受考驗。

### 二、 缺乏白內障型態資料

雖然無法獲得詳細白內障之型態，然而本研究有較充足的人口數，在不同型態之白內障分布應具有代表性。此外若以公共衛生觀點看待白內障之預防，不該僅針對某種類型之白內障做預防，應是以宏觀的立場防範可能之危險因子。

### 三、 外推性受限

本研究對象為主要以中年族群構成，所獲得之結果無法外推至老年族群中。

### 四、 無法得知實際類固醇藥物使用狀況

本研究利用藥事處方記錄計算研究世代類固醇累積使用量，然而無法確實得知患者用藥情形，有無遵照醫囑用藥。



### 第三節 應用與建議

在本研究中氣喘患者類固醇暴露劑型仍以口服類固醇為主，由此窺見我國醫生在氣喘治療新知、用藥觀念仍與國際氣喘治療趨勢有很大的鴻溝。衛生機關應加強醫師的再教育，減少單獨使用口服或吸入性類固醇藥物，以其他非類固醇藥物合併治療，降低類固醇造成之危害。此外應加強氣喘患者的衛生教育，教導氣喘病患正確用藥，增加患者用藥順從性和治療效果，及降低不正確使用下造成之副作用。

藉由大型健康保險資料庫，發現氣喘族群為白內障之危險族群，雖然類固醇為一已知白內障危險因子，本研究在控制類固醇藥物暴露下，氣喘族群仍為高風險族群發生白內障，這意味著類固醇藥物非為主要造成氣喘患者白內障之因，可能因其他因子促成，仍需進一步討論以釐清。

## 參考文獻

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. May 2004;59(5):469-478.
2. Bousquet J, Ndiaye M, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Vignola AM. Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa. *Allergy*. Apr 2003;58(4):265-283.
3. Law M, Morris JK, Wald N, Luczynska C, Burney P. Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods. *BMJ*. May 21 2005;330(7501):1187-1188.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. Jan 2008;31(1):143-178.
5. Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. Sep 10 1960;174:166-171.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/>. Accessed June 10, 2010.
7. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med*. Feb 1 2001;344(5):350-362.
8. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. Feb 2006;15(1):20-34.
9. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. Nov 2004;59(11):922-924.
10. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. Feb 2009;39(2):193-202.
11. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. Nov 23 2006;355(21):2226-2235.
12. Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide.

- Ciba Found Symp.* 1997;206:122-134; discussion 134-129, 157-129.
13. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ.* May 19 1990;300(6735):1306-1310.
  14. Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* Feb 2006;10(2):125-132.
  15. Hsieh KH, Shen JJ. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan, and other Asian Pacific countries. *J Asthma.* 1988;25(2):73-82.
  16. 行政院衛生署 . 死 因 統 計 .  
[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_2.aspx?now\\_fod\\_list\\_no=10238&class\\_no=440&level\\_no=1](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10238&class_no=440&level_no=1). Accessed June 10, 2010.
  17. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest.* Mar 2004;125(3):1081-1102.
  18. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep 15 2006;174(6):633-638.
  19. Bjornson CL, Mitchell I. Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gen Intern Med.* Nov-Dec 2000;3(8):57-61.
  20. Erickson SE, Iribarren C, Tolstykh IV, Blanc PD, Eisner MD. Effect of race on asthma management and outcomes in a large, integrated managed care organization. *Arch Intern Med.* Sep 24 2007;167(17):1846-1852.
  21. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* Aug 1999;104(2 Pt 1):301-304.
  22. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* Jan 2004;113(1):86-93.
  23. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy.* Jun 2005;35(6):728-732.
  24. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax.* Mar 1998;53(3):204-212.
  25. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ.* May 11 1996;312(7040):1195-1199.
  26. Tatum AJ, Shapiro GG. The effects of outdoor air pollution and tobacco

- smoke on asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* Feb 2005;25(1):15-30.
27. Thyelfors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ.* 1995;73(1):115-121.
  28. Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. *Lancet.* Feb 12-18 2005;365(9459):599-609.
  29. Kuszak JR DT, Brown HG. Anatomy of Aged and Senile Cataractous Lens. In: Albert DM JF, ed. *Principles and Practice of Ophthalmology.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1994:p.564-574.
  30. West SK, Duncan DD, Munoz B, et al. Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study: the Salisbury Eye Evaluation project. *JAMA.* Aug 26 1998;280(8):714-718.
  31. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* Nov 2004;82(11):844-851.
  32. WHO. Global initiative for the elimination of avoidable blindness. 2000; [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_PBL\\_97.61\\_Rev.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_PBL_97.61_Rev.2.pdf). Accessed June 10, 2010.
  33. Ellwein LB, Urato CJ. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991-1998. *Arch Ophthalmol.* Jun 2002;120(6):804-811.
  34. 行政院衛生署. 研究顯示:五成老人有三種以上慢性病. 2008; [http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/SEARCH\\_RESULT.aspx](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/SEARCH_RESULT.aspx). Accessed June 10, 2010.
  35. West SK. Looking forward to 20/20: a focus on the epidemiology of eye diseases. *Epidemiol Rev.* 2000;22(1):64-70.
  36. West SK, Munoz B, Schein OD, Duncan DD, Rubin GS. Racial differences in lens opacities: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) project. *Am J Epidemiol.* Dec 1 1998;148(11):1033-1039.
  37. Sasaki K, Sasaki H, Jonasson F, Kojima M, Cheng HM. Racial differences of lens transparency properties with aging and prevalence of age-related cataract applying a WHO classification system. *Ophthalmic Res.* Nov-Dec 2004;36(6):332-340.
  38. Hiller R, Sperduto RD, Ederer F. Epidemiologic associations with cataract in the 1971-1972 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* Aug 1983;118(2):239-249.
  39. Risk factors for age-related cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. The Italian-American Cataract Study Group. *Am J Epidemiol.* Mar 15 1991;133(6):541-553.

40. West SK, Valmadrid CT. Epidemiology of risk factors for age-related cataract. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 1995;39(4):323-334.
41. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. May 1998;116(5):653-658.
42. Lewallen S, Courtright P. Gender and use of cataract surgical services in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2002;80(4):300-303.
43. Lewallen S, Mousa A, Bassett K, Courtright P. Cataract surgical coverage remains lower in women. *Br J Ophthalmol*. Mar 2009;93(3):295-298.
44. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. *Arch Ophthalmol*. Sep 1997;115(9):1113-1118.
45. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA, et al. Smoking cessation and risk of age-related cataract in men. *JAMA*. Aug 9 2000;284(6):713-716.
46. Klein BE, Klein R, Lee KE, Gangnon RE. Incidence of age-related cataract over a 15-year interval the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. Mar 2008;115(3):477-482.
47. Hsu WM, Cheng CY, Liu JH, Tsai SY, Chou P. Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. Jan 2004;111(1):62-69.
48. Congdon N, Vingerling JR, Klein BE, et al. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. Apr 2004;122(4):487-494.
49. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol*. Jun 2000;118(6):819-825.
50. Anthony S. Fauci EB, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo. *Featuring the complete contents of Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17 ed: McGraw-Hill companies, Inc; 2008.
51. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med*. Mar 30 1995;332(13):868-875.
52. Scott A. Waldman AT. *Pharmacology and Therapeutics: Principles to Practice*. *Systems pharmacology*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:p160-161.
53. James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther*. Oct 2007;23(5):403-420.

54. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. Dec 1993;14(12):436-441.
55. Kewley GD. Possible association between beclomethasone dipropionate aerosol and cataracts. *Aust Paediatr J*. Jun 1980;16(2):117-118.
56. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics*. Jul 1993;92(1):64-77.
57. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet*. Sep 25 1993;342(8874):776-778.
58. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 1993;91(2):571-579.
59. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. Jul 3 1997;337(1):8-14.
60. Garbe E, Suissa S, LeLorier J. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. *JAMA*. Aug 12 1998;280(6):539-543.
61. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology*. Mar 2001;12(2):229-234.
62. Debley JS, Redding GJ, Critchlow CW. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol*. Dec 2004;38(6):443-450.
63. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA*. Dec 23-30 1992;268(24):3437-3440.
64. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*. Apr 2009;116(4):652-657.
65. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. Oct 2003;87(10):1247-1251.
66. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. Oct 2005;128(4):2099-2107.
67. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax*. Jun 1995;50(6):674-676.
68. 謝桂貞. 氣喘處方型態與醫療照護利用的關係. 台北: 國立台灣大學衛生

政策與管理研究所碩士論文;2005.

69. 行政院衛生署國民健康局. 國民健康指標互動查詢網站. <http://olap.bhp.doh.gov.tw/search/ListHealth1.aspx?menu=1&mode=1&year=94&sel=0&mid=3>. Accessed July 18, 2010.
70. Tsai CY, Woung LC, Chou P, et al. The current status of visual disability in the elderly population of Taiwan. *Jpn J Ophthalmol.* Mar-Apr 2005;49(2):166-172.

